

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

47

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Théodore-Marcel MAAREK

Né à TUNIS, le 21 Décembre 1907

Prophylaxie et Thérapeutique spécifique
DU PALUDISME

par les dérivés de la dihydroquinamine

Président : M. le Professeur L. TANON

PARIS
ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »,
53, rue Réaumur, 53

—
1934

74

Prophylaxie et Thérapeutique spécifique

DU PALUDISME

par les dérivés de la dihydroquinamine



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Théodore-Marcel MAAREK

Né à TUNIS, le 21 Décembre 1907

Prophylaxie et Thérapeutique spécifique

DU PALUDISME

par les dérivés de la dihydroquinamine

Président : M. le Professeur L. TANON

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen..... M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	N.....
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie...	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FJESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie...	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ MARCEL LABBÉ.
	{ LEREBoullet.
	{ NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	{ LENORMANT.
	{ CUNÉO.
	{ GRÉGOIRE.
	{ GOSSET.
	{ TERRIEN.
	{ MARION.
	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
	{ J.-L. FAURE.
	{ OMBRÉDANNE.
	{ RATHERY.
	{ LEMAITRE.
	{ PIERRE DUVAL.
	{ SERGENT.
	{ LÉON BERNARD.
	{ MATHIEU.
	{ HOVELACQUE.
	{ MULON.
	{ VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	HENRI BÉNARD.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADÉNAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	HENRI LABBÉ.
Pathologie médicale	GUY LAROCHE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT
	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique	LEBOUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUÉNIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOUIS TANON

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

PROFESSEUR A L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter de présider cette
Thèse ; que les remerciements
que je lui exprime s'ajoutent à
la reconnaissance que je lui
dois pour ses enseignements à
la Faculté.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES MAITRES A LA FACULTÉ

Introduction

Si le paludisme est une maladie vieille de la vieillesse du monde, sa gravité sociale et économique tient à ce que, comme le remarque R. ROSS, cette maladie « hante malheureusement plus spécialement les contrées fertiles et luxuriantes qui sont celles qui ont le plus de prix pour l'homme ».

Sans doute, la malignité et la fréquence dépendent de l'activité des habitants. L'exemple des Etrusques dans la région de l'actuelle Toscane, des Romains en Numidie et à Carthage, montre que les drainages des marais, les irrigations peuvent transformer en cornes d'abondance des foyers de mort. Mais aux temps mêmes de ces Numides, que Salluste nous décrit : « de vigoureuse constitution, agiles et rompus à la fatigue, que la maladie frappe rarement », les ravages du paludisme étaient importants. NEVER signalait « qu'on a trouvé à Aumale une épitaphe où l'on félicite une femme d'avoir pu vivre quarante ans sans prendre les fièvres ». Saint Augustin et Celse, par ailleurs, nous ont relaté l'insalubrité des villes d'Afrique du Nord.

Actuellement, avec les voyages, les communications rapides, le paludisme, endémique dans les pays chauds, n'épargne plus les régions tempérées (V. TANON, « Le Paludisme en France », *La Vie Médicale*, 25 avril 1931).

Quelques chiffres suivants peuvent fixer les idées sur la gravité sociale et économique du paludisme.

Grâce à des médecins comme SAUTET et COULON, le paludisme est en décroissance en Corse, mais il y a dix ans seulement le nombre des enfants atteints variait de 45 à 70 p. 100.

En Algérie, sous la direction d'Edmond et Etienne SERGENT, les équipes de quininisation font des efforts considérables pour

enrayer la marche du paludisme, mais quatre millions de francs de quinine doivent y être encore utilisés annuellement.

En Tunisie, le paludisme a une importance encore plus grande (R. NEVEU, *Bull. Méd.*, 27 août 1932) et les efforts faits pour enrayer le progrès sont considérables. Rapelons que lors de l'épidémie « violente » qui s'est déclarée en 1932 dans le centre, on dut employer, en six mois, deux tonnes et demie de quinine et 150.000 ampoules. C'est dire l'importance de la malaria dans un pays où la pénétration médicale est particulièrement développée.

Au Maroc, la lutte vigoureuse menée par COLOMBANI commence à porter ses fruits (Congrès d'Alger, 1931), mais encore, en 1928, une ville bien surveillée au point de vue sanitaire comme Casablanca, sur une population de 130.000 habitants, avait une morbidité paludique impressionnante.

Au Cameroun, l'indice paludique est de 10 à 20 p. 100 chez l'enfant, 40 à 70 p. 100 chez l'adulte.

A Tananarive, cet indice, qui était de 87 p. 100 en 1928, restait encore à 66 p. 100 en 1929 (LEGENDRE).

On voit la gravité que revêt le paludisme en Corse et dans nos colonies et qui force tout médecin, même de la métropole, à s'intéresser à cette maladie; eu égard, comme nous l'avons dit plus haut, aux communications rapides et journalières qui s'échangent de nos jours entre des points du globe très éloignés l'un de l'autre.

L'opiniâtreté témoignée par les chercheurs qui attaquèrent le problème du paludisme a donné des résultats remarquables et, en moins de cinquante ans, une maladie qui se présentait à nous très différente de celle que nous connaissions déjà, a été étudiée dans ses moindres détails.

Nous savons, en effet, tout ce qui semble devoir être su sur les hématozoaires (excepté quelques phases obscures du cycle sexué dans le tube digestif de l'anophèle) et ce que LAYERAN annonçait, le 23 octobre 1880, à l'Académie de Médecine, sceptique, après avoir été retrouvé par tous, a été peu augmenté depuis; de même que ce que Ronald Ross avait appris sur le rôle des

anophèles n'a pu être que vérifié par la suite, sans que le temps y apportât grande modification.

Au point de vue clinique, nous savons actuellement reconnaître le paludisme sous toutes ses formes et depuis quelques années, sauf les discussions sur la nature de la bilieuse hémoglobinurique et sur les formes typhoïdes décrites par BILLET en 1902, peu de faits importants sont venus modifier notre manière de voir.

Ainsi, tant pour l'étude des parasites que pour l'étiologie, que pour la clinique, il semble que l'on ait parcouru la plus grande partie du chemin qui était à faire.

C'est pourquoi l'effort des chercheurs se porte, soit vers l'étude des réactions biologiques du paludéen (comme X. HENRY), soit surtout vers la thérapeutique.

Le sujet de ce travail, d'ordre prophylactique et thérapeutique, comportera deux parties :

Dans la première, nous envisagerons les moyens prophylactiques employés et l'arsenal mis à notre disposition dans le double but thérapeutique et prophylactique;

Dans la seconde partie, nous éprouverons un composé nouveau dans le double plan théorique et pratique.

Plan

PREMIÈRE PARTIE

La prophylaxie collective du paludisme.

La prophylaxie individuelle.

L'arsenal thérapeutique mis à notre disposition :

Quinquina.

Quinine.

L'arsenic et les adjuvants.

Les corps synthétiques
nouveaux.

{ Plasmoquine.
Atébrine.
Etc., etc.

Etude critique des différentes médications actuellement utilisées.

DEUXIÈME PARTIE

Le gamétocyl :

Etude chimique.

Etude pharmacodynamique.

Etude clinique.

Conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Prophylaxie du Paludisme

PROPHYLAXIE COLLECTIVE

Avant que ROSS et GRASSI, puis d'autres, eussent montré le rôle des anophèles dans la transmission du paludisme, les mesures prophylactiques collectives ne pouvaient être que vagues et incomplètes.

Sans doute, les premiers Grecs jetaient dans leurs lacs des chars pour inciter et aider le dieu Soleil à la dessiccation des marais, sans doute les Etrusques, plus pratiques, bonifiaient par irrigation et canalisation puis fertilisation, les marécages de l'actuelle Toscane. Déjà donc était établi un rapport effectif entre l'abondance des marais et la fréquence des fièvres.

Mais jusqu'au siècle dernier, la question du paludisme était dans un état de confusion que la théorie miasmatique n'était pas prête d'éclaircir.

La mise en évidence du rôle des anophèles conduisait par là même à déterminer les conditions de naissance, d'existence et, espérait-on, de mort du foyer malarique.

Il apparaît tout de suite que, quand un foyer malarique se crée, deux conditions en déterminent l'existence, et ces conditions sont indispensables. Il faut, en effet :

1° Un individu ou un groupe d'individus préalablement infectés;

2° Un anophèle ou un groupe d'anophèles pour propager la contagion des individus malades aux individus sains.

La conclusion immédiate qui a donné naissance à l'idée de la prophylaxie est que l'élimination par séparation, absence ou suppression, d'un de ces deux facteurs, élimine par le même fait la malaria. C'est pour détruire l'un des deux ou les deux facteurs que toute une série de mesures ont été successivement expérimentées :

a) Destruction des moustiques.

1° On a essayé de détruire les larves ou de les éloigner; pour cela, on a employé les agents larvicides, soit minéraux ou végétaux, tels que : sublimé corrosif, permanganate de potasse, formol, etc., ou poudres insecticides variées; soit surtout par des larvicides oléagineux qui, s'étalant à la surface de l'eau, tuent les larves par asphyxie.

Cette dernière méthode, de beaucoup la plus efficace, ne saurait cependant être appliquée universellement en raison des superficies énormes couvertes par l'eau stagnante et des dégâts que peut occasionner pareille mesure prophylactique pour le bétail et l'agriculture;

2° On a employé des agents culifuges, les principaux sont : le feu, les essences et parfums, les fumées et les gaz.

Enfin, on a aussi envisagé l'élevage, dans les marais, de poissons larvivores, tel que le cambusia, ou de gêner le développement des larves dangereuses par leur remplacement par des espèces inoffensives (concurrence larvaire de LEGENDRE).

b) Prophylaxie défensive.

Dans un autre ordre d'idées, on a essayé d'empêcher la réinfestation de l'anophèle et l'inoculation du paludisme par un anophèle déjà infecté, en séparant l'homme de l'anophèle par des moyens mécaniques.

Dans ce but, on a essayé une protection mécanique collective : elle a pour but d'appliquer à *toutes* les ouvertures de l'habitation des écrans protecteurs de gaze ou de toile métallique.

Nous ne saurions omettre de citer cette mesure originale proposée tout d'abord par M. GRASSI pour diminuer les chances d'infestation par l'anophèle : celle de leur donner une proie; en l'espèce le bétail, en conseillant d'adjoindre une étable à chaque maison lacustre.

Enfin, la mesure prophylactique la plus grande, la plus durable, consiste en la bonification des terres, ce qui est un moyen de supprimer les foyers d'existence de l'anophèle.

Les gîtes de l'anophèle sont effectivement constitués par le marécage, c'est-à-dire : eau stagnante, terres argileuses. Pour obtenir l'assèchement du sol, divers procédés ont été employés :

— Le drainage de l'eau par des canaux secondaires arrivant à un canal principal, puis à la mer ou dans une rivière;

— Le comblement, procédé qu'on peut envisager quand les eaux stagnantes ne sont pas très étendues;

— L'épuisement à l'aide de machines asséchantes (rappelons en passant que ce procédé a fait la richesse agricole de la Hollande);

— Enfin, le colmatage, qui consiste à exhausser un terrain situé au-dessous du niveau de la mer, à l'aide d'alluvions.

Les divers résultats de ces procédés doivent être complétés et acquis définitivement par la culture intensive qui est aussi un mode d'assèchement ou encore par le reboisement, spécialement avec des arbres à développement rapide comme l'eucalyptus.

Dans bien des régions, l'effort fut considérable, et les résultats obtenus par ces divers procédés rendent hommage à l'ingéniosité de l'esprit humain et à la ténacité des hommes qui ont su mener la lutte.

Rappelons les efforts faits dans ce sens dans la campagne romaine et les autres régions de l'Italie où le colmatage, l'irriga-

tion, le drainage, puis la fertilisation purent avoir raison d'un fléau séculaire, et citons tout particulièrement l'assèchement du Marais Pontin, grâce auquel des centaines de milliers d'hectares purent être habités et livrés à l'agriculture.

Insuffisance de ces moyens.

Cependant, cette prophylaxie collective peut être quelquefois défailante.

Il est des régions pour lesquelles les travaux d'assèchement ne sont réalisables qu'au prix d'énormes difficultés et pour lesquels la morbidité parmi les travailleurs serait par trop considérable. Pour ce qui est des mesures larvicides, même en ne tenant pas compte de l'insouciance de certains indigènes, le simple pétrolage peut être difficile à appliquer, car il est des régions où l'on ne trouve pas de pétrole, et quand bien même il s'en trouverait, l'indigène ne se soucierait pas d'aller le chercher à la distribution, encore moins d'en acheter. Nous avons vu, par ailleurs, que le pétrolage ne saurait être un moyen de prophylaxie universel et nous avons noté des contre-indications.

Enfin, comment demander à des peuplades qui vivent sous des huttes ou dans des cases, d'empêcher la pénétration des anophèles alors que dans les pays les plus civilisés il est déjà difficile d'obtenir la vigilance de tous les instants sans laquelle l'homme ne peut espérer le succès.

Nous savons que c'est un point capital dans les mesures de prophylaxie défensive, qu'elles soient complètes et continues, car il suffit d'un trou dans une moustiquaire pour reformer le cycle de l'hématozoaire et annihiler tous les efforts de plusieurs mois, et nous savons que ce trou, l'anophèle sait le trouver !

Dans leur *Guide de thérapeutique coloniale* (p. 117), MM. SPIRE et LÉGER rendent bien compte des défauts de la prophylaxie collective : « L'application intégrale de mesures de protection, disent-ils, se heurte dans la pratique à de nombreuses et sérieuses difficultés. Les réservoirs à virus sont constitués par la presque totalité des indigènes; d'autre part, les moustiques sont des

insectes habiles à profiter de la moindre faute commise par l'homme dans ses moyens de défense. »

En résumé et pour conclure, nous dirons : La prophylaxie collective a fait baisser dans des proportions sérieuses le taux de morbidité paludique, dans plusieurs régions où le fléau exerçait depuis longtemps impunément ses ravages. Elle a pu constituer également une source de richesse et faire œuvre féconde dans nombre de régions, mais elle ne peut constituer une victoire définitive sur ce fléau pour plusieurs raisons :

— 1° Les divers procédés comportent parfois des impossibilités, voire même des contre-indications (voir plus haut);

— 2° Il faudrait que la prophylaxie collective fût appliquée d'une façon continue, uniforme et absolue, résultat difficile à atteindre, même chez des Européens, à plus forte raison chez les habitants des pays tropicaux;

— 3° Enfin, les divers modes de lutte peuvent contribuer à diminuer, dans des proportions plus ou moins grandes, parfois considérables, les facteurs favorisant l'activité du parasite : ils ne suppriment pas ce dernier. Par sa nature même, la prophylaxie collective ne comporte que des procédés de lutte indirecte contre l'hématozoaire et ne peut donner lieu à un succès complet.

PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Aussi, sans nier les reculs considérables qu'a fait subir la prophylaxie collective à la « grande endémie », force est de recourir à la prophylaxie individuelle pour essayer de compléter ses défaillances en certains points. La prophylaxie individuelle comporte des mesures de protection de défense contre l'anophèle, semblables aux méthodes de protection déjà envisagées à propos de la prophylaxie collective. On a préconisé des ports de gants, de voilettes, et sur chaque lit l'apposition d'une moustiquaire pour soustraire l'impaludé à la piqure anophélique; on a proposé l'isolement et au besoin le rapatriement du paludéen. On recommande également l'éloignement des laes, surtout à la tombée de la nuit. Ces mesures sont sujettes aux mêmes défaillances que nous avons déjà relevées à propos de la prophylaxie collective.

Les opinions restent toujours partagées pour savoir si ce qui compte en fait de prophylaxie, c'est le moustique ou l'homme. Nous pensons que bien souvent c'est l'homme; ce qui importe, c'est donc le traitement curatif des infectés et préventif des sujets exposés aux piqures, et nous allons étudier maintenant ce que l'on entend par prophylaxie individuelle. Celle-ci a deux objectifs :

— 1° Un traitement curatif bien conduit des accès paludiques. Nous verrons que pareil traitement ne saurait s'arrêter avec la cessation de l'accès aigu. Il faut continuer à soigner le malade par doses décroissantes, jusqu'à stabiliser le traitement à de petites doses d'entretien, dans le but de stériliser le paludéen et d'éviter ainsi des possibilités d'infestation anophélique, source de dissémination du parasite;

— 2° La prophylaxie individuelle repose surtout sur la médication préventive par des doses d'entretien qui seront appliquées

indifféremment aux anciens paludéens et aux personnes non encore contaminées. Il s'agit alors de quininisation ou mieux de prophylaxie par la prise régulière d'un produit *agissant à la fois sur le schizonte et le gamète*. On s'est vite aperçu, en particulier grâce aux médecins militaires, de l'efficacité de la prophylaxie individuelle et on a tenté de l'étendre aux indigènes.

C'est la quinine surtout qui a été expérimentée. Diverses méthodes ont été préconisées pour l'administration de cette quinine préventive :

— 1° De petites doses quotidiennes de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 ont donné des succès entre les mains de certains praticiens, notamment des médecins de la guerre de Sécession, puis de SÉZARY et CORNE-BOIS en Algérie, de BUCHANAN aux Indes;

— 2° LAVERAN préfère des doses de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 répétées tous les deux-trois jours. Il les conseille surtout aux praticiens établis dans les pays tropicaux. Les petites doses, en effet, n'ont pas donné les résultats qu'on pouvait espérer à Madagascar (BUROIS et LEGRAND), au Sénégal (MARCHOUX), en Corse (LACARRIÈRE). C'est pourquoi les médecins des régions tropicales ont été amenés à ordonner ces doses moyennes;

— 3° Dans ces dernières années, on a été conduit à formuler des doses plus élevées de 0 gr. 60 à 1 gramme, tous les trois-quatre jours.

Cependant, cette méthode a été combattue par les uns avec autant de chaleur qu'elle a été prônée par les autres.

Nous envisagerons tout d'abord les arguments qui tiennent à la méthode elle-même.

M. Jules REGNAULT envisage le budget énorme que nécessiterait le projet de quininisation préventive obligatoire; à cette objection d'ordre matériel, il ajoute l'objection efficacité : selon lui, « la quinine n'empêche pas de contracter le paludisme ».

M. ESCLANGON rapporte l'histoire d'une canonnière dans laquelle tout l'équipage, à l'exception de deux hommes, se soumit, au cours d'une croisière, à la quininisation préventive; les deux réfractaires demeurèrent indemnes de paludisme alors que l'écrasante majorité de l'équipage le contracta.

M. FRANCESCHETTI, non seulement nie la valeur de la quininisation préventive, mais l'accuse de provoquer l'apparition de la bilieuse hémoglobinurique.

Enfin, le Professeur SANARELLI (Rome) nie également la valeur de la prophylaxie spécifique qui, selon lui, augmente la chronicité et la gravité de l'infection.

D'autres médecins ont souligné également que si, comme cela s'était déjà produit, un organisme, malgré la quininisation préventive, contractait par malheur le paludisme, les doses curatives efficaces devraient être pour le moins doublées, eu égard à l'accoutumance qui résulterait de l'ingestion quotidienne de ce médicament, et même alors le traitement pourrait s'avérer inefficace, comme cela s'est vu.

Que faut-il penser de ces objections ? Il semble que l'on doive se placer à deux points de vue :

- a) Efficacité de la méthode elle-même;
- b) Efficacité du produit employé.

L'idée de l'accoutumance à la quinine ne nous semble pas dénuée de fondement, sans qu'on puisse faire de celle-ci une règle; c'est bien le contraire qui semble se présenter dans la pratique. Par ailleurs, on pourrait tout aussi bien le soutenir, quand on voit un accès paludique se révéler en dépit d'une quininisation préventive (et il faudrait même dans ce cas vérifier que la prophylaxie spécifique a été bien conduite) et que de fortes doses de quinine sont sans influence sur la température :

— Soit qu'il s'agit d'une forme particulièrement virulente de l'infection;

— Soit qu'il s'agit des cas rares mais observés de quino-résistance que nous aurons à étudier plus loin.

Enfin, le fait que des individus s'étant soustraits à toute prophylaxie ne sont pas atteints de paludisme, n'infirme pas la valeur de cette dernière. Les statistiques des infestations portant sur des habitants des régions palustres, non quininisés et non protégés mécaniquement, n'ont jamais atteint le chiffre de

100 p. 100. Il reste toujours la marge de chance qui laisse l'espoir d'être piqué par des anophèles sains, ou encore de n'être pas piqué du tout.

Toutes les statistiques faites sur de grandes échelles permettent, au contraire, de constater sinon une efficacité totale, du moins une influence appréciable. Comme le dit M. ABBATUCCI : « Il est certain que l'on ne peut demander à la quinine préventive de protéger dans tous les cas contre l'infection, surtout lorsqu'elle est massive et répétée; mais, même en cas d'insuccès, elle met presque toujours le quininisé à l'abri des formes graves du paludisme. Il ne peut en être autrement, à moins de nier toute action thérapeutique à l'alcaloïde dans le mode préventif, alors que personne ne songe à lui contester sa valeur curative dans la malaria, par la destruction du même agent causal : l'hématozoaire ».

L'efficacité de la quinine préventive est évidente. Les statistiques des médecins militaires du siècle dernier en font foi.

Récemment encore, M. JAMOT, de septembre à décembre 1928, a fait des essais de quininisation préventive au Cameroun; l'expérience a porté sur 1.168 individus reconnus non parasités.

« Ces essais, dit M. JAMOT, ne nous apprennent rien de nouveau, mais ils mettent une fois de plus en évidence l'efficacité de la quinine préventive.

« Dans un grand nombre de cas, la quinine n'a pas empêché l'évolution de l'hématozoaire, mais il convient de remarquer que dans le milieu où nous avons opéré, tous les habitants sont plus ou moins paludés et qu'il est bien évident que les doses administrées au titre préventif sont insuffisantes pour débarrasser l'organisme des parasites.

« Mais les doses les plus faibles qui ont été administrées dans les villages de N'Gunda et d'Aboué (0 gr. 50 par semaine) ont marqué leur action d'une façon très nette par un écart de 15 à 20 p. 100 entre l'index d'infection des témoins et des gens traités.

« On peut donc supposer que si nous avions opéré sur un terrain indemne de paludisme, nous aurions peut-être réussi dans la plupart des cas à empêcher l'infection. »

Outre qu'elle confirme la valeur de la prophylaxie spécifique, cette expérience prouve qu'il en est de même des doses préventives et des doses curatives. La question de doses ne semble avoir, en matière de traitement quininique, qu'une importance secondaire. Sans doute, dans des formes graves ou en moments d'épidémie ou dans des régions à paludisme virulent, on peut être amené à prescrire des doses préventives fortes ou moyennes, mais il ne faut pas conclure que l'effet thérapeutique varie directement en proportion de la dose.

De plus, outre que la quinine semble n'avoir qu'une influence très faible sur l'agent des principales formes graves, à savoir le *plasmodium vivax*, des doses un peu fortes de quinine ne sont pas sans perturber les voies digestives, lesquelles, en pays tropical, sont à ménager particulièrement.

Mais ceci n'infirme en rien la valeur de la méthode et on peut affirmer que la prophylaxie collective a fait ses preuves et est à conserver.

Les écueils auxquels se heurte la médication préventive sont d'ordre variable :

1° Difficulté de procurer de la quinine à tous les indigènes continuellement et simultanément;

2° Même si l'on s'en est procuré, la nonchalance et la fatigue de l'indigène à suivre la méthode prophylactique conseillée pour un temps indéfini s'explique aisément; n'oublions pas qu'il subit cette contrainte pour un mal dont il n'a jamais souffert ou tout au moins dont il ne souffre pas dans le moment.

Pour ce qui est du premier argument, sa valeur est grandement diminuée avec les progrès accomplis grâce à la propagande, aux budgets importants affectés à la lutte antimalarique dans les régions palustres et au perfectionnement de l'organisation. Mais du fait de la limitation voulue de la production de la quinine, celle-ci est d'un prix élevé et ceci constitue un obstacle sérieux à la diffusion de ce produit au point de vue prophylactique et thérapeutique.

Le deuxième argument est plus sérieux et est subordonné, d'une part, à l'éducation de l'indigène; d'autre part, aux preuves d'efficacité du produit qu'on saura lui fournir.

Ainsi, le problème de la prophylaxie du paludisme — sans méconnaître les bienfaits des mesures collectives ni l'utilité des moyens mécaniques s'opposant au contact de l'anophèle et de l'homme — se résume à une question de médicament antimalarique : On n'obtiendra un résultat qu'en tant que la médication préventive et curative sera sans défaillance.

Nous sommes ainsi conduits à examiner le problème thérapeutique du paludisme en étudiant :

- L'arsenal mis à notre disposition;
 - Les inconvénients des produits actuellement utilisés;
 - Le rôle que les composés de la dihydroquinamine sont en droit de remplir comme agents gamétocites.
-

CHAPITRE II

L'Arsenal thérapeutique

QUINQUINA

Historique.

De même que l'huile de choolmaugra était connue pour ses vertus curatives par les indigènes des pays où régnait la lèpre, de même il semble que les indigènes du Pérou aient de tout temps usé des propriétés bienfaisantes de l'écorce de quinquina. Ces derniers faisaient usage de l'écorce depuis un temps immémorial et l'appelaient « quinaquina », ce qui veut dire écorce-écorce, ou l'écorce par excellence.

Les conquérants espagnols en auraient appris les étonnantes vertus en observant certains animaux qui léchaient l'arbre à fièvre ».

Officiellement, le quinquina aurait été employé pour la première fois pour guérir le gouverneur de Laxa, atteint par les fièvres, par un serviteur indien qui lui aurait révélé le miraculeux pouvoir de la plante.

Mais c'est grâce à la guérison de la vice-reine du Pérou, la comtesse de Chinchon, que commença la vulgarisation de la poudre. La vice-reine, enthousiasmée des effets du quinquina, ordonna des distributions de la poudre dénommée alors « poudre de la Comtesse ».

Par ailleurs, les missionnaires jésuites établis au Pérou auraient eu connaissance, bien avant, de la formule secrète gardée par les indigènes longtemps méfiants. En tout cas, ce furent les Pères

jésuites qui intensifièrent l'exportation du quinquina vers le vieux Monde.

Un malade illustre, le Dauphin de France, futur Louis XIV, guéri aussi d'une fièvre intermittente, acheta très cher aux Jésuites, la formule du fameux secret indien et la rendit immédiatement publique.

En 1663, le médecin génois Sébastien Bados faisait une étude pharmacodynamique du quinquina et mentionnait ses qualités fébrifuges, vérifiées par tous les auteurs. La fortune du quinquina dépasse même le domaine médical et l'on sait que La Fontaine le célèbre dans un long poème.

Composition.

Celle-ci varie selon la provenance de l'écorce dont on tire l'extract; on peut en donner la composition moyenne suivante :

80 p. 100 d'alcaloïdes cristallisables se répartissant en :

Quinine	15	p. 100.
Quinidine	5	—
Chinchonine	25	—
Chinchonidine	35	—

20 p. 100 d'alcaloïdes non cristallisables.

Il ressort, d'ailleurs, des diverses expérimentations, que quelle que soit la teneur en alcaloïdes, les diverses espèces de quinquina produiraient aux mêmes doses les mêmes effets.

Propriétés.

La poudre de quinquina est douée de propriétés complètes et variées par la totalité des alcaloïdes qui la composent :

La quinine est antiparasitaire et fébrifuge;

La chinchonine est fébrifuge;

La quinidine régularise le système nerveux cardiaque et est douée, elle aussi, de propriétés fébrifuges.

L'ensemble de ces alcaloïdes a une action tonifiante sur l'organisme, excitant l'assimilation, favorisant les échanges et les combustions : il fut même un moment où le quinium, extrait alcoolique de quinquina, parut rivaliser avec la quinine.

Application en thérapeutique paludique.

Mode d'administration. — Posologie.

A la fin du siècle dernier encore, on prescrivait la poudre rouge de quinquina, même dans les cas aigus de paludisme. Trois méthodes se disputaient la faveur du praticien :

a) *La méthode romaine prescrivait :*

8 grammes de quinquina en une seule dose, immédiatement avant l'accès ou à son déclin. Un à deux jours de repos, puis deux jours de suite 4 grammes en une seule fois.

b) *La méthode anglaise commandait :*

20 à 24 grammes de quinquina distribués de quatre heures en quatre heures par doses de 2 gr. 1/2, à partir de la fin de l'accès.

Huit jours après, même médication reprise encore deux fois, à mêmes intervalles.

c) *La méthode française préconisait :*

8 grammes de quinquina en une seule dose ou deux doses très rapprochées, le plus loin possible de l'accès à venir. Cinq jours de repos et même dose. Huit jours de repos et même dose, et ainsi de suite, de huit jours en huit jours, pendant un mois. (TROUSSEAU a modifié par la suite la dose, en répétant la dose initiale d'abord à intervalles d'un jour, puis deux, puis quatre, etc.).

Par la suite, la quinine a détrôné rapidement le quinquina pour la cure d'attaque et les récidives d'accès aigus.

Le quinquina en administration, soit sous forme de poudre, soit d'opiat, est prescrit, même actuellement, par exemple dans

les fièvres rebelles à périodicité régulière chez les sujets anémiés. L'avantage du quinquina sur la quinine, c'est qu'il peut être prescrit avec une continuité et une durée qu'il serait dangereux de mettre en œuvre dans le traitement quininique (CORRE).

Les accords sont faits sur la nécessité de prescrire le quinquina également dans les formes subcachectiques du paludisme chronique. On prescrit ainsi la formule de Manuel UBAGO :

Extrait fluide de quinquina	5 grammes.
Extrait fluide de quassia-amara...	8 —
Liqueur de Fowler.....	XL gouttes.
Eau	Q.S.p. 300 cc.

Une cuillerée à soupe deux fois par jour.

GRALL conseille de préférence la poudre de Maisonneuve :

Poudre de quinquina	5 grammes.
Poudre de valériane	1 gramme.
Sulfate de quinine	{ ââ 0,30
Tartrate de fer	

Un paquet en deux fois.

Mais même dans le traitement de ces formes torpides, d'autres produits, tels que les sels arsenicaux, la strychnine et la noix de kola sont venus concurrencer sérieusement le quinquina, à tel point que FONSSAGRIVE a pu dire : « Si le quinquina ne figurait en quantité habituellement insignifiante dans ces vins amers que prescrit la routine et dont la spéculation multiplie abusivement la formule, le quinquina n'appartiendrait plus qu'à l'histoire de la matière médicale. »

Cependant, divers auteurs se sont élevés, à juste titre, contre la désuétude du quinquina.

Le Professeur POUCHET écrit : « Je suis le premier à reconnaître l'avantage indéniable des principes actifs pour l'étude de l'action physiologique qui permet d'interpréter l'action thérapeutique d'une drogue végétale, mais je crois que l'emploi du

principe actif au détriment de la préparation galénique n'est qu'une simplification apparente et qu'il constitue une atteinte portée à l'action médicamenteuse totale. »

Commentant ces paroles, M. François SECQUES ajoute : « L'emploi du principe actif est, en effet, excellent pour atteindre rapidement un but déterminé, mais son action exclusive prive le médecin d'une arme de choix dans la lutte contre la maladie; on reconnaît aujourd'hui que la digitaline n'a pas les propriétés de la digitale; la morphine, celles de l'opium; la conicine n'apaisera pas les douleurs comme peut le faire l'extrait de ciguë. »

VAN HELMONT ne disait pas autre chose : « Les vertus des plantes sont leurs facultés vitales; on ne saurait trop respecter l'état naturel des simples quand il s'agit de leur donner une forme pharmaceutique. »

S'il est vrai que la poudre de quinquina a des propriétés multiples qui ne justifient pas l'abandon dans lequel l'extrait total de la plante est tombé, il n'en reste pas moins vrai que la quinine est reine dans la thérapeutique de l'accès aigu de paludisme.

QUININE

Historique.

Si le quinquina faisait montre d'une action générale appréciable, si ses propriétés antianémiques, régulatrices du cœur, stimulantes de la nutrition et de l'assimilation, dues à la totalité de ses alcaloïdes, conféraient à la plante une valeur première — que (même encore aujourd'hui et dans tous les cas subcachectiques) les praticiens lui reconnaissent; — il est évident que son action antiparasitaire propre ne satisfaisait pas. L'insuffisance au point de vue de la thérapeutique étiologique était manifestement démontrée par les récidives, et la clinique enregistrait, même après administration de quinquina, ces formes torpides à réveils secondaires dénommés paludisme secondaire et tertiaire.

Aussi, fut-on conduit à rechercher et à isoler le principe actif du quinquina.

Cela permit une meilleure étude physiologique sur les animaux et l'administration d'une thérapeutique plus massive, plus facilement maniable et, par là, mieux conduite. On sait que PELLETIER et CAVENTOU isolèrent le principe actif et lui donnèrent le nom de quinine (1820) : ce corps détrôna rapidement l'extrait total de quinquina qui, cependant, reste, comme on l'a vu, très utile. C'est ANTONINI, à Alger, et surtout MAILLOT, qui employèrent en clinique cet alcaloïde dont l'utilisation se généralisa rapidement.

Mode d'action.

De fait, il faut proclamer nettement l'action de la quinine vis-à-vis des schizontes du *plasmodium vivax* ou *malariae*. Cette action est si flagrante que c'est un lieu commun que de répéter

avec Patrik MANSON que « ne pas utiliser la quinine dans le paludisme est une coupable légèreté ».

CORRE a défini ainsi les propriétés pharmacodynamiques de la quinine :

« La quinine est un tonique du système nerveux spinal qui triomphe de l'accès malarien en ramenant au ton physiologique l'activité des cellules prises qui constituent les foyers de l'excitabilité végétative. Elle est indirectement antifièvre, parce que ces cellules commandent aux manifestations vaso-motrices. Sous son influence, la pression sanguine remonte, la force du cœur augmente, l'engorgement des glandes vasculaires disparaît et la rate, où la tuméfaction était particulièrement accusée, tend à revenir à ses dimensions normales, à moins qu'elle n'ait subi déjà, avec des poussées répétées, une transformation rapide de ses tissus. L'hyperthermie diminue avec les combustions et les dangers des modifications de la fibre musculaire ou l'accumulation dans l'organisme des produits de désassimilation — qui, à leur tour, entretiendraient la fièvre — sont bientôt conjurés. »

Sur les schizontes du *falciparum*, son action est infiniment moins nette. Sur les gamètes, son action est malheureusement pratiquement nulle.

Radioactivité de la quinine.

Si, maintenant, nous cherchons à préciser un peu le mécanisme de l'action antiparasitaire de la quinine, nous allons constater ici un paradoxe semblable en apparence à celui de l'arsenic. Comme lui, en effet, la quinine est un désinfectant médiocre *in vitro*, même vis-à-vis de l'hématozoaire sur lequel son action est si spécifique *in vivo*. La quinine ne tue l'hématozoaire *in vitro* qu'à une concentration supérieure à 1/3.000°. Or, d'après les calculs les plus autorisés, la concentration de la quinine dans le courant circulatoire ne dépasse pas 1/20.000°. Le parasite est pourtant sensible à des doses beaucoup moins concentrées d'antiseptiques faibles, comme le bleu de méthylène. Le cas est d'ailleurs fréquent en médecine expérimentale et la plupart des agents

thérapeutiques sont loin d'avoir, en dehors de l'organisme, l'action thérapeutique qui les fait utiliser *in vivo*.

Puisque nous avons parlé de l'arsenic, nous rappellerons que LEVADITI a démontré que l'action de l'arsenic sur le tréponème n'est possible qu'en présence d'extraits hépatiques. Allons-nous constater un phénomène analogue pour la quinine ?

Quand bien même l'arsenic n'aurait pas une action directe sur le tréponème, nous savons qu'il constitue un leucogène puissant qui en fait un anti-infectieux général.

Or, la quinine, à l'encontre de l'arsenic, détermine une leucopénie; nous aurons à revenir plus loin là-dessus. Remarquons, pour l'instant, l'importance de ce contraste : agent de désinfection très médiocre *in vitro*, provoquant une leucopénie constante sur le sujet et pourtant jugulant rapidement les accès paludéens. On comprend combien son action doit être particulière et intéressante.

Divers auteurs ont tenté de serrer de près le cas particulier de la quinine pour en connaître le mécanisme thérapeutique et savoir sous quelle influence ce médicament devient si actif.

La théorie actuellement la plus en faveur, tenant compte que la quinine hydratée est fluorescente, est celle qui considère que la quinine agit en tant que corps radioactif.

Gustave LE BON, dans l'« Evolution de la matière », parle de la quinine en ces termes :

« Parmi les diverses réactions que j'ai indiquées autrefois comme s'accompagnant de radioactivité de la matière, se trouvent l'hydratation et la déshydratation du sulfate de quinine. Ce corps, comme on le savait depuis longtemps, devient phosphorescent par l'action de la chaleur, mais ce qu'on ne savait pas du tout, c'est que quand il a perdu sa phosphorescence après avoir été chauffé suffisamment, il redevient lumineux par refroidissement et suffisamment radioactif. Après avoir recherché partout la cause de ces deux phénomènes, j'ai reconnu qu'ils étaient dus à une hydratation très légère. La radioactivité ne se manifeste qu'aux débuts de l'hydratation et ne dure que quelques minutes, la phosphorescence, au contraire, persiste pendant un quart d'heure.

La propriété du sulfate de quinine de devenir phosphorescent par le refroidissement est tout à fait contraire à ce que l'on observe pour divers corps phosphorescents qui ne donnent jamais de phosphorescence en se refroidissant.

S'appuyant sur ces expériences et celles entreprises par lui-même, M. Rafael-Comenge GERPE (*El Siglo Medico*, Madrid, 1924, p. 411) montre bien que si la quinine est active, c'est bien en fonctions de sa radioactivité. Voici d'ailleurs les passages essentiels de l'article si intéressant de M. C. GERPE :

« La quinine, quand elle agit directement, est un mauvais désinfectant. Elle possède une action peu énergique sur les bactéries. Il faut, selon BINZ (1867), des concentrations de 2 p. 100 pour faire obstacle à la putréfaction. Sur les ferments, son action est analogue à celle qu'elle présente sur les bactéries; en revanche, elle est plus énergique sur les animaux inférieurs :

« *Amibes* : solution de chlorhydrate de quinine à 1/50.000;

« *Paramécies* : solution à 1/10.000;

« *Infusoires* : solution à 1/2.000;

« *Bacilles de charbon* : solution à 1/625.

(Morts en six heures.)

« En vertu de cette radioactivité, elle excite à petites doses la vitalité cellulaire, causant en revanche, à fortes doses, la mort de la cellule en détruisant tout d'abord, de la même manière que le radium, son pouvoir germinatif. De cette façon, se laisse entrevoir son action sur la plasmodie, la diapédèse, etc.

« La quinine déshydratée et radioactive est beaucoup plus active sur les infusoires que la quinine non déshydratée. Il conviendrait d'étudier comment se comporte la quinine associée au radium et aux rayons X dans le traitement du cancer, du paludisme, etc. »

Cette théorie, en vertu de laquelle la quinine devrait ses propriétés à sa radioactivité, est très séduisante. Elle explique comment, sans grandes vertus désinfectantes, elle peut détruire le schizonte du paludisme, comment elle peut être un anti-infectieux, malgré la leucopénie qu'elle provoque, et elle explique

cette leucopénie elle-même par le fait que cette radioactivité s'exerce sur le pouvoir germinatif du système réticulo-endothélial. Elle nous permet de comprendre (du fait qu'elle excite à petites doses la vitalité cellulaire) une des actions bienfaisantes de l'extrait total de quinquina.

Nous trouverons confirmation à cette théorie dans le fait que si l'on adjoint à la quinine un corps radioactif, l'action du complexe se trouve considérablement exaltée.

Considérons, par exemple, l'uranium qui est un corps radioactif très intéressant, car sa radioactivité s'épuise tellement lentement que, pratiquement, il ne « vieillit » pas; au contraire d'autres éléments radioactifs, comme le thorium, qui s'épuisent en quelques jours. Si donc, on joint quinine et uranium, la puissance antiparasitaire est considérablement accrue, en même temps que sa radioactivité et sa phosphorescence, les deux phénomènes semblant bien liés l'un à l'autre.

Nous aurons à revenir sur cette association.

Nous allons maintenant passer en revue les différents modes d'administration des divers sels de quinine et les doses utilisées en thérapeutique pour, si possible, nous faire une opinion.

Mode d'administration. — Posologie.

La quinine a été et est encore prescrite sous plusieurs formes : chlorhydrate, sulfate, formiate, bromhydrate. Il existe deux chlorhydrates : le *neutre*, très soluble; le *basique*, qui l'est beaucoup moins. La quinine a été prescrite, soit isolée, soit associée à d'autres médications que nous aurons à étudier plus loin. Elle a été administrée par toutes les voies : *per os*, en injections sous-cutanées, intramusculaires, intraveineuses, en lavements, exceptionnellement même, par frictions.

L'élimination de la quinine se fait suivant un rythme spécial : le premier jour, dans les premières heures, un septième de la dose absorbée est éliminé; puis, pour le reste de la journée, le filtre rénal élimine moins rapidement jusqu'à atteindre les deux cinquièmes de la dose globale; le deuxième jour, élimination moindre, un quinzième environ; le troisième jour, environ un

cinquantième; en tout, un tiers de la quantité environ est éliminé; pour les deux tiers restant, l'élimination est extrêmement lente.

La quinine administrée par voie endoveineuse s'élimine beaucoup plus rapidement.

ADMINISTRATION BUCCALE. — Avant de pratiquer le traitement quininique, il est bon de préparer le malade dont le tube digestif est souvent défectueux. Il y a, ajoute R. GUTMANN (*Le Monde Médical*, 1^{er} novembre 1924), une préparation à la quinine, comme une préparation à la digitale.

Pour cela, comme le recommande PRÉVOTELLE, il faut administrer un purgatif salin et, si le foie est congestionné, mettre sur l'hypocondre droit des ventouses scarifiées. Cette voie buccale est la voie la plus communément adoptée. Elle suffirait, pour la plupart des auteurs, même dans les formes les plus aiguës.

MARCHOUX a précisé les principes qui régissent l'administration de la quinine par ingestion :

1° La faire absorber de préférence aux repas (jamais de quinine dans un estomac vide);

2° Préférer pour cette voie d'administration, les sels insolubles aux sels solubles;

3° Les doses moyennes sont préférables aux fortes;

4° Fractionner les doses quotidiennes en prises de 0,10 à 0,25, suivant la quantité qu'on veut donner.

Des auteurs recommandent de la donner additionnée de limonades tartrique ou chlorhydrique, soit plus rarement de liquides alcalins.

Sur la durée du traitement, tous les médecins sont d'accord pour dire qu'il ne doit pas être limité à la durée de l'accès. Il faut continuer le traitement bien longtemps, provoquer une chasse hématozoaire dans le sang en déterminant la sortie des repaires où il se réfugie (la rate principalement) par l'administration d'adrénaline, rayons X, etc.

La durée approximative est de trois mois et le moindre accès, si isolé soit-il, commande comme sanction thérapeutique, la reprise énergique du traitement d'attaque.

Le rythme du traitement est affaire de clinique et variera suivant le sujet, la gravité de la maladie; trois jours par semaine semble être la moyenne.

Mais c'est sur la dose que les avis sont le plus partagés. Il existe des partisans convaincus de doses élevées :

ALIX, en Algérie, donnait 3 grammes de quinine;

STANLEY prenait en une fois 3 gr. 80 de quinine;

ABRAMI et SEGUIN sont arrivés jusqu'à donner 4 grammes en vingt-quatre heures.

La grande majorité des praticiens se contente de 2 grammes par jour et par la bouche, affirmant la valeur thérapeutique de cette dose, craignant les doses élevées à cause des accidents auxquels elles exposent et les éliminant à cause de la surveillance continue qu'elles exigent.

Dans une « Enquête sur le paludisme », communiquée à la *Revue d'Hygiène et de Médecine coloniale* par notre maître, M. L. TANON, et MM. CABBASSÉDÈS et DECOURT, les réponses peuvent, sur la question de dose, se schématiser ainsi :

Moins de 0 gr. 50.....	2 réponses.
0 gr. 50	1 réponse.
0 gr. 50 à 0 gr. 75	4 réponses.
0 gr. 75	4 —
1 gramme	7 —
1 gramme à 1 gr. 50	8 —
1 gr. 50	13 —
1 gr. 50 à 2 grammes	9 —
2 grammes	9 —
2 à 3 grammes	2 —

En somme :

18 médecins préfèrent des doses allant de 0 gr. 50 à 1 gr.:

41 — — — — 1 gr. à 2 gr.;

2 — seulement — — au-dessus de 2 gr.

Un fait en tout cas qui ressort de cette enquête, c'est que les doses conseillées par les malariologues varient du simple au

quadruple et pourtant tous se déclarent satisfaits des doses qu'ils ont employées. Sans doute, on peut rapporter ces variations à la variation de virulence du parasite suivant la nature de ce parasite, sa virulence suivant les régions, suivant aussi le terrain sur lequel il évolue.

Sur la question des doses, on peut conclure :

1° Une dose minima relativement faible est nécessaire pour qu'une action sur l'hématozoaire puisse être constatée;

2° A partir de ce résultat, pour noter une action plus appréciable, il faut augmenter les doses de quinine, parfois considérablement.

Le mode de présentation, lui aussi, a été discuté : on a proposé la *solution*, qui a contre elle son amertume; les *pilules* qui, dès qu'elles sont de date ancienne, durissent et sont inattaquables aux sucs digestifs; les *cachets*, qui s'hydratent facilement en pays humides; les *comprimés*, ces derniers à condition d'être parfaits comme fabrication, sont commodes; les *comprimés dragéifiés*, qui présentent le maximum d'avantages (1), car ils se conservent bien sous tous les climats, s'absorbent et s'assimilent aisément; cette présentation, selon le mot de VINCENT et RIEUX, est une « *heureuse tentative* ».

Comme nous venons de le voir, dans la plupart des cas, la majorité des auteurs se déclare satisfaite avec l'administration quininique *per os*. Il en est cependant qui, tenant compte des intolérances digestives, du coefficient d'assimilation propre ou bien encore de tableaux cliniques particulièrement violents, préfèrent la voie musculaire plus contrôlable et, partant, plus sûre, au moins dans le traitement d'attaque où il convient de frapper vite et fort.

VOIE MUSCULAIRE. Pour la voie musculaire, on utilise les sels solubles : le chlorhydrate neutre ou le formiate neutre,

(1) Toujours à condition que la compression, l'adjonction possible de substances agglutinantes et la composition du vernis dragéifiant soient très surveillées.

celui-ci moins douloureux. Ce médicament est d'ordinaire additionné d'antipyrine, d'uréthame ou glucose. Pour les injections intramusculaires, la dose varie de 0 gr. 25 à 0 gr. 40 de sel par centimètre cube.

La dose de quinine totale est la même que par voie buccale. Certains auteurs, devant des formes particulièrement graves, dans lesquelles les courbes de température ne sont pas influencées par l'ingestion des doses maxima de quinine, ont essayé, avec succès semble-t-il, la voie intraveineuse.

VOIE VEINEUSE. — Le médecin-colonel ESCHER et le médecin-capitaine VILLEQUEZ en particulier (« Paludisme et injections intraveineuses de quinine », *Presse médicale*, 28 mars 1931), sont revenus sur la question et ont critiqué la voie buccale et intramusculaire.

Pour la voie buccale, ils soulignent :

- L'état saburral du malade au cours de l'accès;
- La prise de la quinine en milieu acide;
- La petite quantité de quinine qui passe conséquemment dans le sang;
- Les vomissements, de règle dans la symptomatologie des accès palustres, qui viennent contrecarrer l'ingestion de la quinine.

Pour la voie musculaire, les mêmes auteurs rappellent :

- La fréquence des abcès, même dans les piqûres les plus aseptiquement faites;
- La propagation fréquente au sciatique.

Accidents liés au pouvoir nécrosant de la quinine ; l'impuissance fonctionnelle consécutive à l'injection pouvant durer « désespérément ».

Aussi, devant des formes particulièrement graves, n'hésitent-ils pas à recourir à la voie intraveineuse déjà prônée par M. RAVAUT, dans son livre « Syphilis, Paludisme, Amibiase ».

La quantité totale de quinine à injecter est voisine de 2 gr., quelquefois même supérieure. L'injection doit être très lente et la dilution très étendue.

On se sert d'ampoules de sérum physiologique tiédi de 250 cc., en ajoutant le contenu d'une ampoule de quinine à 0 gr. 40 ou 0 gr. 50. Les désordres vagotoniques de la quinine seront prévenus par l'adjonction d'adrénaline qui, par elle-même, comme nous le verrons plus loin, a une influence heureuse sur certains symptômes cliniques de l'affection.

Cette solution quininique adrénalinisée est injectée en une demi-heure; un robinet placé à l'extrémité du caoutchouc reliant l'ampoule à l'aiguille règle la vitesse du débit (ESCHER-VILLEQUEZ).

Suivant la quantité de quinine qu'on veut injecter, on pratiquera deux, trois ou quatre injections par jour. La dilution et l'adrénalinisation de la solution suppriment tous les accidents et complications imputés à la pratique intraveineuse, savoir :

Sclérose des artères;

Syncopes;

Choc par vagotonie, arythmie;

Elimination trop rapide de la quinine sanguine.

Tels sont les différents modes d'administration de la quinine; ces modes ont été, d'ailleurs, souvent associés comme médication de premier plan.

Ils sont indiqués dans les traitements d'attaque et des accès aigus du paludisme.

Dans les formes torpides, la tendance générale est de donner encore de la quinine, mais à dose moindre et moins souvent.

Cette thérapeutique peut-elle être applicable dans tous les cas ?

La question a été longtemps discutée de savoir si l'on doit donner de la quinine à une femme en état de grossesse, atteinte de paludisme. C'est un fait, en effet connu, que la quinine a des propriétés eutoxyques. Mais TARNIER a démontré que si la quinine peut accélérer le travail quand celui-ci a commencé, elle ne saurait

le provoquer; d'ailleurs, la quinine est souvent employée pour provoquer l'avortement sans grand succès.

CHEROUX signale que la Société Pathologique de Marseille a mis la question à l'ordre du jour et que les accoucheurs se sont mis d'accord sur ce point que la quinine n'agit sur les fibres musculaires de l'utérus que lorsque le travail est commencé.

Il nous paraît donc logique de conclure que la quinine est sans effet dans la détermination de l'avortement. Par ailleurs, en admettant son pouvoir eutocyque, si minime soit-il, il semble que les maladies infectieuses en général, les accès aigus du paludisme en particulier, ne le sont pas moins, au contraire. Il vaut donc mieux remplacer un danger menaçant par un danger beaucoup plus faible et, semble-t-il, même inexistant, d'autant, comme le remarque DECOURT, que « le paludisme revêt souvent, chez la femme enceinte, une allure grave ».

Une autre question a été soulevée de savoir si l'on doit donner de la *quinine* à un *enfant* de paludéen ou paludéen lui-même. La grande majorité des auteurs répond par l'affirmative.

Les doses moyennes sont :

5 à 8 centigrammes avant un an;

10 à 25 centigrammes d'un à deux ans;

Ensuite, 0 gr. 10 par année d'âge.

Si, comme nous venons de le voir, la quinine constitue le traitement de fond du paludisme, elle n'en constitue pas l'unique médication. On utilise d'autres thérapeutiques :

Soit pour agir plus spécialement sur les forces vives de l'organisme;

Soit pour renforcer l'action quininique elle-même et parfois même s'y substituer. C'est à ce double point de vue que nous allons envisager les diverses médications adjuvantes qui ont été proposées.

MÉDICATIONS ADJUVANTES

1° Médications agissant sur l'organisme.

En fait, le traitement quininique, même dans les cas les plus aigus, est périodique; on le prescrit, comme nous l'avons dit, de deux à quatre jours par semaine, c'est dans cette période intercalaire que l'on prescrit des médications adjuvantes.

Nous savons qu'on a prescrit :

— La poudre de quinquina rouge du Codex en cachets dans un milieu acide ou alcalin;

— La kola;

— La strychnine;

Les amers, ayant pour but de stimuler l'appétit déficient.

— Les extraits hépatiques (RIOU), spléniques (SOULA et RADJI), ont été conseillés sous forme d'organes crus aux repas (GUTMANN, *Le Monde Médical*, 1^{er} novembre 1924) et trouvent leur justification du fait de l'agressivité de l'hématozoaire à l'égard de ces organes (rappelons que les syndromes postérieurs chroniques du paludisme tiennent à l'atteinte splénohépatique).

2° Médications venant renforcer l'action de la quinine ou la compléter, et parfois même s'y substituer.

Parmi ces médicaments, citons tout d'abord la radiothérapie hépatique et splénique, dont l'action non primordiale est incontestable. Cette association est très séduisante car, comme nous venons de le voir plus haut, c'est à la radioactivité que la quinine devrait son action antiparasitaire.

L'adrénaline constitue, elle aussi, un adjuvant de premier plan; en effet :

Elle détermine une contraction splénique et, par conséquent, contribue à augmenter la quantité de sang circulant. Elle permet par là une influence plus complète de la quinine en diminuant « la capacité des repaires à hématozoaires » ;

Elle corrige les désordres que la quinine, par son action vagotonique, détermine sur l'organisme ;

Elle provoque la leucocytose et contrebalance par là l'action leucopénique de la quinine ;

Elle partage d'ailleurs cette dernière propriété avec l'iode, et nous rappelons que M. V.-S. TABOLOR a cité des cas très heureux de réussite avec l'association quinine-iode-adrénaline (*Vrat-chebnaia Belo*, tome XII, n° 41.929).

Plus accessoirement, citons le collobiase de mercure, le bleu de méthylène.

Il n'est pas besoin de rappeler combien le paludéen réagit mieux à la thérapeutique si on le fait séjourner dans une contrée plus saine et non infestée, ou mieux encore si on le rapatrie.

ARSENIC

Mode d'action. — Propriétés générales.

Il est à la fois le rival le plus dangereux et en même temps l'adjuvant le moins discuté de la quinine. Fort employés dans le paludisme, après les travaux de CARNOT et RAVAUT, les sels arsenicaux auraient « *une action heureuse* », selon l'expression de SPIRE et LÉGER. Sur l'action pharmacodynamique de l'arsenic, qui a été et demeure encore mystérieuse, comme le remarque M. RICHAUD, « une expérience plusieurs fois séculaire nous apprend que des doses, mêmes faibles, d'arsenic prises pendant un temps suffisamment long, exercent sur l'organisme une action vraiment utile pouvant aboutir à des effets thérapeutiques considérables ». Et pourtant, le mécanisme intime de ce mode d'action nous échappe. Un côté de son mode d'action microbicide a été mis en lumière, comme nous l'avons vu, par les expériences de M. LEVADITI. Armand GAUTHIER étudiant, par des travaux remarquables, la présence normale et la répartition dans l'organisme de l'arsenic, a prouvé que ce dernier existe normalement dans la glande thyroïde et aussi, quoiqu'en moindre quantité, dans toutes les autres glandes.

Il apparaît comme indispensable au fonctionnement de ces dernières. En outre, on le trouve dans le flux menstruel, dans la peau et dans les phanères.

L'arsenic, indispensable aux organes nobles de l'organisme et aux centres vitaux, se retrouve dans les produits de déchets et les cellules caduques (phanères, peau). De ceci, on peut conclure :

1° Que la déperdition incessante d'arsenic exige un réapprovisionnement correspondant pour l'organisme et, si un obstacle vient l'empêcher, il faut y obvier;

2° Que la présence de l'arsenic est nécessaire au fonctionnement des organes nobles et qu'il accompagne, semble-t-il, les transformations les plus intimes de l'organisme.

Ainsi nous apparaîtrait le mécanisme de l'action de l'arsenic :

Il suractive la fonction antitoxique du foie;

Il tonifie l'organisme par une action analogue sur les endocrines;

Il augmente l'assimilation par excitation des glandes digestives;

Il constitue un des leucogènes les plus puissants de l'arsenal thérapeutique moderne par stimulation du système réticulo-endothélial.

Sa valeur thérapeutique dans le paludisme.

L'action des sels arsenicaux a été diversement appréciée; les uns les mettant sur le même plan que la quinine; les autres en limitent l'emploi aux paludéens en excellent état général par crainte des accidents hépatiques.

C'est ainsi que pour ABBATUCCI, « il n'a pas d'action antiparasitaire, mais une action tonique et reconstituante ».

Au Maroc, les syphilitiques traités par le 914 continuent à présenter des fièvres intermittentes. Les sels arsenicaux activent la défense et excitent les différents organes; ils agissent donc d'une façon non spécifique, mais générale.

Pour DECOURT, au contraire, il agirait d'une façon spécifique :

« Il agit non seulement sur l'état général, mais aussi sur l'hématozoaire lui-même, comme le montre en particulier l'observation suivante, qui équivaut à une véritable expérience :

« Dans le service de mon maître CROUZON, à la Salpêtrière, nous avons fait de nombreuses inoculations de paludisme pour traiter des paralytiques généraux. Avant de pratiquer la malaria-thérapie, nous faisons presque toujours une série de Stovarsol; sur cent cinquante inoculations, une seule ne fut pas suivie de l'apparition de paludisme : l'infirmière avait, par erreur, continué le Stovarsol pendant quelques jours après l'inoculation; donc, l'arsenic seul, sans quinine, avait suffi pour détruire les hématozoaires inoculés. »

Quoi qu'il en soit de son mode d'action spécifique ou général, direct ou indirect, sous son influence, on a pu voir la température disparaître, l'état typhoïde diminuer, l'appétit renaître. Mais, comme le remarque M. RAVAUT, « on s'est aperçu que les accès reprenaient avec une violence parfois accrue ».

Par ailleurs, l'expérience citée par DECOURT prouve que l'arsenic, chez un individu saturé par avance, peut inhiber le développement de l'hématozoaire; mais dans la pratique, il s'agit de trouver un médicament qui *purifie* un organisme *déjà* saturé d'hématozoaires. En d'autres termes, cette expérience, qui, remarquons-le, ne porte que sur un individu et que sur un temps relativement court, ne met en valeur l'arsenic que comme médication préventive.

Quoi qu'il en soit, les faits avancés par M. RAVAUT prouvent que l'arsenic, excellent anti-infectieux général, s'il est presque nécessaire dans la lutte contre l'infection et la restitution *ad integrum* des capacités de l'organisme, n'est pas spécifique de l'infection.

D'autre part, avec l'arsénobenzène ou des doses élevées d'arsenic, on a pu constater :

- Des hépatites;
- Des anémies toxiques;
- Des érythèmes du neuvième jour;
- Des crises nitritoïdes.

Cela pose tout de suite le problème du choix du composé arsenical.

Choix du sel.

MM. CAUSSADE, ABBATUCCI, SAMBRIE donnaient la vieille liqueur de Fowler.

MM. RAVAUT et CARNOT préconisent le cacodylate de soude à hautes doses. Le premier des auteurs le donne associé à la quinine.

Il prescrit :

- 1° Pendant deux jours, 2 grammes par jour de quinine;

2° Les deux jours suivants, une injection quotidienne de 1 gramme de cacodylate de soude, ou une seule injection de novar à 0 gr. 15 ou 0 gr. 30, ou encore administration buccale de novar;

3° Reprise de la quinine pendant deux jours, puis de l'arsenic pendant deux jours et ainsi de suite en alternant sans arrêt pendant un temps variant avec la virulence de l'affection et la susceptibilité de l'individu.

M. et Mme APPOSTOLON se montrèrent très enthousiastes de cette méthode qui, souvent, entraîne pourtant des érythèmes ou des troubles digestifs gênants (*Presse Médicale*, 31 août 1929). On emploie également les arsenicaux pentavalents cycliques.

Au point de vue du paludisme, comme action spéciale, citons l'arrhénal, qui semble spécifique de la splénomégalie à dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 et peut diminuer celle-ci à condition que cette dernière ne soit pas sclérosée.

L'hectine, préconisée par notre maître, M. TANON, est un bon médicament dans le paludisme ancien, résistant, et peut même constituer un remplaçant de la quinine, *soit que* de fortes doses de cette dernière soient nécessaires et que, d'autre part, celles-ci soient mal supportées, *soit qu'on* se trouve en présence d'un état de quino-résistance primitif ou acquis par une longue administration de ce médicament.

Comme il arrive dans la plupart des cas, après avoir essayé divers médicaments isolément pour expérimenter leur valeur et une fois que la période d'enthousiasme, étayée par des séries heureuses est passée, on tend à associer ces différents médicaments dans l'espoir qu'ils se compléteront. En matière de paludisme, l'arsenic n'a pas échappé à la règle, lui moins que tout autre.

C'est ainsi que M. et Mme APPOSTOLON, qui se sont déclarés satisfaits de séries de cacodylate de soude endoveineux de 1 gr. 50 à 2 grammes entrecoupées de périodes de repos de plus en plus longues (dix jours entre la première et la deuxième série, vingt

jours entre la deuxième et la troisième, trente jours entre la troisième et la quatrième) l'ont associé à 1 milligramme de strychnine et à 1 gr. 50 de quinine *per os*.

Il est vrai qu'ils ont assigné au cacodylate un rôle gamétocide qui est loin d'être démontré.

M. A. MONNIER (*Société de Pathologie Exotique*, 13 mai 1931), puis M. SAUTET (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n° 10, tome XXV, 1932), ont essayé le 710 associé au quino-stovarsol. Le premier a constaté la disparition des parasites quelques jours après. Il utilise la formule :

710	0 gr. 02
Quinostovarsol	0 gr. 35

pour un cachet; quatre par jour pendant une semaine. Repos une semaine et nouvelle série de quatre jours. Il est d'ailleurs difficile d'apprécier la part de l'arsenic dans les résultats obtenus.

La conclusion empirique qu'on peut en tirer est que :

- - L'arsenic agit sur l'hématozoaire beaucoup moins bien que la quinine;

Il agit sur le gamète à peu près comme cette dernière, c'est-à-dire bien peu, mais il agit surtout sur les glandes endocrines, relève le tonus de l'organisme; aussi, le rôle qui lui est assigné aujourd'hui est celui d'un adjuvant de premier ordre. Il constitue une médication générale et ses partisans les plus enthousiastes le donnent toujours en association.

Son action, telle qu'elle nous apparaît, nous montre évidemment le rôle qui lui est assigné. En dehors de certains sels qui sont doués de propriétés particulières (l'arrhénal, qui serait spécifique de la splénomégalie; l'hectine, préconisée dans les formes torpides), l'arsenic, en matière de paludisme, est un complément

de la cure quininique, complément indispensable, non spécifique mais puissant par sa double action leucogène et tonique générale, mais dont l'administration doit cependant être surveillée et donnée sous réserves d'intolérance. La préférence des praticiens va de plus en plus vers les dérivés organiques et nous aurons à revenir sur l'utilité des dérivés arsianiliques.

CORPS SYNTHÉTIQUES NOUVEAUX

DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE

(Plasmoquine, etc.)

On s'était aperçu qu'aucun sel quininique, à quelque dose que ce soit, aucun sel arsenical, aucun autre produit connu, n'avait une action réellement efficace sur les formes sexuées du *plasmodium* (1); on fut amené à entreprendre des recherches qui aboutirent à l'expérimentation puis à l'administration thérapeutique des corps synthétiques nouveaux. Ils constituent l'arme la plus efficace contre les gamètes, mais la plus dangereuse en même temps pour l'organisme.

La plasmoquine, première en date (1926), est due aux recher-

(1) Rappelons en quelques mots le cycle de l'hématozoaire pour insister sur le rôle des formes sexuées : *des gamètes*, qui peuvent séjourner longtemps dans l'organisme humain et donner lieu à des rechutes, mais qui, surtout, sont les seules qui se développeront chez le moustique : *l'absence de gamète dans le sang de l'homme empêche la réinfestation du moustique et interrompt le cycle* : « homme—anophèle—homme ».

L'hématozoaire du paludisme appartient à la famille des sporozoaires.

Il présente deux modes de reproduction :

Asexuée ou schizogonique;

Sexuée ou sporogonique.

Ce cycle ne peut se constituer que par la coexistence de deux hôtes parasites, successivement, au fur et à mesure de l'évolution du parasite :

1° L'organisme humain, qui est le lieu de la reproduction asexuée et de la première différenciation morphologique tendant à la sexuation des schizontes;

2° L'anophèle, chez lequel se produit la fécondation, puis la naissance de formes nouvelles tendant à parasiter l'homme.

Reproduction asexuée ou schizogonique. — Le parasite adulte, qui vient d'infester l'intérieur des cellules, porte le nom de schizonte. De masse variable, il se meut par pseudopodes. Ce schizonte présente un noyau contenant des nucléoles et un protoplasma qui, en grandissant, acquiert une pigmentation plus marquée.

À un certain moment, ce schizonte divise son noyau, chaque noyau s'entoure de protoplasma, le schizonte se dissocie en de nouveaux corps jeunes qui affectent, dans le globule parasité, des formes particulières qu'on a appelées corps en rosaces, corps en marguerite.

Ces corps ne sont pas autre chose que des spores ou merozoïtes qui vont faire éclater le globule rouge et, libres, vont parasiter chacune un globule sain, et le cycle recommence.

L'accès de fièvre se déclare au moment où les sporozoïtes, mis en liberté, vont infester des globules sains.

Si, pour une raison ou une autre (soit que l'organisme lui-même réagisse à l'aide de médications appropriées, soit qu'une médication spécifique soit

ches de SCHULEMANN, SCHÖNHOFER et WINGLER. C'est un dérivé de la quinquina. ROHLE, SIOLI, MUHLERS ont étudié son action plasmodicide. Puis une foule de praticiens ont rapporté de nombreuses observations thérapeutiques.

De toutes ces expériences, il ressort que son action sur les schizontes est très inférieure à celle de la quinine, mais son action est beaucoup plus décisive sur les gamètes.

Ceux-là mêmes qui la préconisent ont été conduits à écrire : « Si la plasmoquine agit sur les gamètes de la tierce maligne d'une façon quasi spécifique, elle est impuissante à elle seule à faire disparaître définitivement les schizontes du sang. Malgré les doses les plus élevées, les schizontes réapparaissent dans le sang tôt ou tard. »

Mode d'administration.

DOSES. — On l'administre sous forme de comprimés par voie buccale. La plasmoquine s'injecte également; l'injection est supportable, mais cette méthode est pratiquement abandonnée, car l'absorption a été reconnue plus lente que par voie normale (MAJUMBER).

C'est sur la dose effective que repose le problème de la plas-

administrée), le milieu devient défavorable au schizonte, celui-ci s'arrêtera dans son évolution, et à l'intérieur d'un globule rouge qui sera entraîné dans les repaires profonds de l'organisme il attendra des conditions diminuant les possibilités de réaction de l'organisme pour recommencer son cycle.

Ces possibilités de réinfestation, ces réveils peuvent être, comme nous l'avons vu, fort lointains.

Mais la forme de conservation de l'espèce est le gamète.

Reproduction sexuée ou sporogonie. — A un moment donné de leur évolution, certains schizontes se différencient en éléments sexués ou gamètes. Certains sont mâles, d'autres sont femelles.

Les *microgamétocytes*, petits, sont les éléments mâles; les *macrogamètes*, de plus grande taille, sont les éléments femelles.

Ces éléments se trouvent dans le sang de l'homme, mais leur évolution ultérieure ne saurait se faire que chez le moustique du genre anophèle dont ils assurent, seuls, la réinfection. Là, les microgamétocytes se divisent en flagelles qui pénètrent les macrogamètes. Après élimination des globules polaires, cette fécondation ainsi constituée donne naissance à un œuf mobile ou oocyste qui, traversant les parois du tube digestif du moustique et si le milieu ambiant est propice, s'enkyste, s'arrondit et prend le nom d'oocyste.

Dans le cas d'une température minima inférieure à + 15 degrés, l'oocyste meurt.

Dans le cas, au contraire, d'une température tiède, il grossit à nouveau et, dans l'intérieur, se produisent des sporozoïtes qui passent dans les glandes salivaires de l'insecte et sont inoculées à l'homme.

moquine car l'accord n'est pas fait entre les praticiens à ce sujet; et la prudence avec laquelle les thérapeutes donnent la plasmoquine tient à la toxicité de ce produit. La marge est minime entre la dose toxique et la dose utile, cette dernière varie suivant les cas cliniques.

Déjà l'étude expérimentale avait montré que sa toxicité suivant les animaux varie selon les espèces, mais subit aussi des oscillations individuelles (FROILANO DE MELLO, *Presse Médicale*, 18 septembre 1929).

On commença à conseiller la plasmoquine à la dose de 0 gr. 10 et même 0 gr. 12 par jour, mais les accidents constatés conduisirent à plus de prudence.

MUHLENS propose une cure de six semaines se répartissant ainsi :

a) Un traitement primaire à trois comprimés de 0 gr. 02, soit 0 gr. 06 par jour pendant sept jours;

b) Un traitement secondaire de quatre à six séries comprenant quatre jours de traitement à 0 gr. 06 suivis d'un intervalle de trois jours de repos.

Ainsi MUHLENS évalue la dose thérapeutique à 0 gr. 06 par jour.

SUITON SMITH et POTTINGER se déclarent satisfaits avec des doses journalières de 0 gr. 04, mais ils prolongent, par contre, le traitement (associé, d'ailleurs, à la quinine). Pour eux, d'ailleurs, la plasmoquine, à cette dose, n'aurait pas une action définitive sur les gamètes mais les mettrait en état de moindre résistance et permettrait ainsi une action de la quinine sur ces dernières. Cette idée a été reprise par MACPHAIL, qui va plus loin : Pour lui, la dose de 0 gr. 03 détruirait le pouvoir germinatif des gamètes (voir plus loin).

GREEN, par contre, recommande de ne pas donner ce médicament plus de douze jours de suite et même, dans ce cas, de surveiller continuellement le malade.

L'ingestion de plasmoquine produit une sensation d'euphorie qui la fait accepter volontiers par les enfants. Pour ceux-ci les fabricants conseillent :

Au-dessus de 10 ans, la moitié de la dose de l'adulte;

Entre 5 et 10 ans, 0 gr. 01 quatre à cinq fois par jour;

Entre 4 et 5 ans, 0 gr. 01 deux à trois fois par jour;

Au-dessous d'un an, 0 gr. 01 une fois par jour.

A côté de la plasmoquine, dans le double but d'agir sur les schizontes et de permettre une diminution des doses de plasmoquine, on se sert de *plasmoquine composée* : association de plasmoquine et de quinine.

Le rapport des doses a varié au fur et à mesure de l'emploi. On a utilisé les proportions suivantes :

1° 0 gr. 01 de plasmoquine + 0 gr. 02 de quinine.

2° 0 gr. 01 — + 0 gr. 125 —

3° 0 gr. 005 — + 0 gr. 0625 —

4° 0 gr. 01 — + 0 gr. 30 —

— (=Quinoplasmine.)

Ces produits expérimentés en thérapeutique par MANSON, BAHR, BROSIUS, MACPHAIL, BAERMANN et SMITH, FROILANO DE MELLO, semblent avoir une action particulièrement heureuse sur la splénomégalie, outre, bien entendu, leur action sur l'hématozoaire.

Pour SCHULEMANN et MEMMI, l'administration de cette plasmoquine composée doit se faire à la cadence suivante :

a) Un traitement primaire de quatorze jours de 0 gr. 06 de plasmoquine et 0 gr. 75 de sulfate de quinine ou douze comprimés de plasmoquine composée du dosage n° 3;

b) Quatre séries de quatre jours de traitement chacune; la première précédée de deux jours de repos et chacune suivie de deux, trois, quatre jours de repos respectivement;

c) Dernière série de trois jours de traitement.

Il n'est pas dans notre intention d'étudier ici les résultats cliniques qu'ont enregistrés les praticiens de tous pays. La plasmoquine constitue un réel progrès et enrichit grandement l'arsenal thérapeutique dont nous pouvons disposer dans la lutte contre les plasmodies du paludisme.

Nous envisagerons plus tard les résultats, les intolérances, les accidents, les succès ou les résistances à la thérapeutique qui ont été rapportés par les divers auteurs. Disons tout de suite que c'est la faiblesse de la marge de sécurité séparant les doses toxiques des doses thérapeutiques, l'impossibilité de confier cette thérapeutique à des mains profanes qui constituent l'écueil le plus dangereux pour l'expansion de cette médication.

Composés voisins.

Ce que nous avons dit de la plasmoquine s'applique aux composés voisins dérivés comme elle de la quinoléine; citons :

La *diméplasmine*, « vite tombée dans l'oubli » (M. Marcel LÉGER);

La *rhodoquine E* (710 de FOURNEAU);

La *rhodoquine M* (574 de FOURNEAU);

Le *915 Fourneau* (association de méthyloxyquinoléine et d'un sel arsinique).

DÉRIVÉS DE L'ACRIDINE

(Atébrine, etc.)

L'atébrine est un dérivé de l'acridine découvert en 1931 par MIETSCH et MAUSS, dont l'activité sur les schizontes des plasmodiums des oiseaux, étudiée par KIKUTH, s'est montrée très intéressante, mais que l'expérimentation clinique n'a contrôlée qu'en partie.

Étudiée successivement par SCOLL, PETER, MUHLENS, FISCHER, elle se prescrit à la dose de 0 gr. 30 par jour, en trois fois, pendant trois à sept jours.

Elle aurait une action schizonticide très nette, surtout sur le *plasmodium malariae*; une action gamétocide discutée. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ce produit.

On doit en rapprocher :

La *quinacrine* (866 Rhône-Poulenc);

Le *tebetren* (association de dérivés acridiniques et de sels biliaires).

DÉRIVÉS DE LA DIHYDROQUINAMINE

(Gamétoxyl.)

C'est dans la catégorie des corps de synthèse que se range le gamétoxyl, composé de dérivés de dihydroquinamine en association avec un sel de quinine, réalisé par E. CHARRON en 1931, et qui fera l'objet de la deuxième partie de ce travail (page 73).

* *

Tel est l'arsenal thérapeutique mis à notre disposition. Nous en avons fait l'énumération, il faut en reprendre maintenant l'étude *au point de vue critique*, en assignant à chacun des médicaments la place qui lui revient et en montrant côte à côte ses avantages et ses inconvénients.

CHAPITRE III

Etude critique des médications actuelles du paludisme

QUININE

Quino-résistances, intolérances, valeur thérapeutique.

Tout en reconnaissant la valeur thérapeutique de la quinine isolée ou associée, tant au point de vue curatif que préventif, nous sommes obligés de constater l'existence de la quino-résistance, phénomène par lequel la thérapeutique quininique ne donne pas les résultats qu'on était en droit d'attendre, étant donné le cas clinique pour lequel on l'avait prescrite.

Sans doute, des erreurs de nature diverse peuvent augmenter le nombre de quino-résistances et augmenter ainsi le coefficient d'échecs.

— La quinine, sous la forme où elle est habituellement présentée, se conserve difficilement dans les pays humides et le mauvais état des comprimés peut donner lieu à des erreurs de doses.

— D'autre part, eu égard à l'amertume du produit, le traitement peut ne pas être suivi avec le rythme et les proportions prescrites par le médecin, soit par dégoût et lassitude, soit par intolérance digestive, les vomissements rejetant une partie de la quinine.

Enfin, il faut être certain, devant les phénomènes cliniques « résistants », qu'il s'agit vraiment de paludisme.

Cette dernière cause d'erreur a incité M. LOP (*Marseille-Médical*, 1932) à nier les phénomènes de quino-résistance :

« Il faut se méfier du *pseudo-paludisme*, étiqueté bien souvent à tort « fièvre continue ». Il s'agit le plus souvent de fièvre de Malte ou d'association ébertho-malarienne, donnant une forme clinique qu'il ne faut pas confondre avec le paludisme et qui est assez fréquente, surtout chez les adolescents; il est bon aussi de se souvenir du type rémittent et même quotidien du stade secondaire de la syphilis. Un B.-W. et une hémoculture lèveront immédiatement tous les doutes.

C'est pourquoi il faut se méfier du paludisme dit quino-résistant. Je viens, en moins de deux mois, d'en observer trois cas chez trois marins appartenant à l'équipage dont une partie de l'effectif avait été décimée par un paludisme non douteux.

« Les injections intramusculaires et intraveineuses de quinine n'ayant rien donné, une hémoculture complétée par B.-W. m'éclaira définitivement; il y avait un mois, je le confesse, qu'on bataillait contre ce pseudo-paludisme. »

Ceci posé que certains échecs ont été attribués à tort aux phénomènes de quino-résistance, il ressort qu'il n'est pas rare, comme le remarque le Professeur ROUBACHKINE, d'observer les formes d'infections palustres rebelles à la quinine, soit que celle-ci se borne à couper les accès aigus sans que l'on obtienne un effet durable et que l'on constate des récides, soit que le traitement échoue complètement.

Trois degrés de résistance se remarquent alors :

— Dans le premier, on voit les récides revenir peu de temps après la terminaison de la cure quininique;

— Dans le deuxième, des rechutes se produisent au cours du même traitement;

— Dans le troisième entrent les formes qui ne se laissent nullement influencer par la quinine.

Ces résistances, assez fréquentes, semblent en rapport avec le nombre des gamètes dans le sang.

A en juger par les nombreuses observations :

— Les proportions de récédive du premier degré seul seraient de 50 p. 100 dans les cas insuffisamment traités;

— Avec une quininisation plus intensive, elle resterait à 25 p. 100 (traitement : 12 jours);

— Enfin, même avec un traitement systématique, on ne peut les abaisser à moins de 8 p. 100.

Comme nous le voyons, en faisant la part la plus grande à la valeur d'un traitement intensif, il subsiste des états rebelles à la thérapeutique quininique dans une proportion appréciable; nous ne saurions mieux faire, pour illustrer ce phénomène, que de résumer l'observation de MM. CARNOT et BOLTANSKY (*Paris-Médical*, 14 mai 1927) :

OBS. L....., âgé de 31 ans, a contracté le paludisme au moment de la guerre..... Le 17 avril 1917, il présente inopinément plusieurs grands accès. Envoyé à l'hôpital Tenon, en dépit du traitement quininique et arsenical, il va en présenter de nouveaux les 11, 15, 17, 18 juin, puis les 2, 9, 21 juillet, puis les 11, 13, 14 et 24 août.

..... Accès typiques..... Au cours de l'un d'eux, on peut déceler dans le sang le *plasmodium vivax*, mais le rythme des poussées fébriles est tout à fait irrégulier, d'autant que le traitement vient encore l'influencer.

La cessation des accès est finalement obtenue; le malade retourne au front et présente des accès pour lesquels il ne se fait pas évacuer.

Guérison apparente de deux ans, puis nouvelle attaque de paludisme faite d'accès rapprochés pendant deux mois et demi. Le traitement quininique et arsenical est suivi d'une nouvelle rémission; puis, malgré une quininisation systématique, reprise des accès sans rythme spécial.

En septembre 1926, les accès reprennent un caractère de régularité avec un par semaine.

En décembre 1926, la cadence s'accélère avec, chaque semaine, pendant trois jours consécutifs, une crise quotidienne d'accès violents de 41,1°.

Le sulfate de quinine, à la dose de 2 grammes par jour par la bouche et de celle de 0 gr. 40 par voie endoveineuse, est associé au cacodylate de soude et au stovarsol administré à doses de 0 gr. 50;

mais les accès ne se produisent pas moins avec la même intensité : ils s'accompagnent de vomissements et d'une atteinte considérable de l'état général.

Il s'agit bien de paludisme, puisque l'examen du sang a révélé la présence de *plasmodium vivax*. Par ailleurs, il s'agit bien de quino-résistance, puisque cette résistance est progressive, et passe par les trois degrés d'intensité que nous avons énoncés plus haut. Dans une première phase, en effet, le traitement a jugulé les accès aigus primitifs, il n'a pas empêché la récurrence de l'infection.

Dans une deuxième phase, la température est influencée par le traitement; mais les récurrences sont plus rapprochées, au point que la courbe fébrile prend une allure imprécise.

Dans la phase ultime, enfin, la courbe de température prenait un caractère nettement régulier et ne se laissait nullement influencer par la thérapeutique. Il s'agissait d'un état de quino-résistance du troisième degré.

Cherchons à préciser les facteurs qui contribuent à créer la quino-résistance : ils peuvent, semble-t-il, se répartir en deux catégories. Nous distinguerons : les causes tenant au parasite et les causes tenant à l'organisme :

— *Du côté du parasite :*

a) « D'après ZIEMANN, dit M. HENRY (*Paris-Médical*, juin 1932), certains parasites ont une prédilection pour les territoires capillaires profonds, dans lesquels ils sont peu atteints par la quinine » ;

b) Certains parasites, surtout ceux traités par de faibles doses de quinine, ont été immunisés vis-à-vis de cette dernière.

— *Du côté de l'organisme :*

L'organisme prend une part active à l'action quininique, il faut compter avec lui, car il contribue à rendre possible l'action thérapeutique de cette dernière. Comme le remarque M. HENRY (*Paris-Médical*, juin 1932) : « L'organisme sécrète certains éléments qui secondent l'action de la drogue chimique. »

Le problème se pose donc de savoir à quels degrés l'organisme, suivant les individus, peut entraver l'action de la quinine, abstraction faite des résistances venant du parasite.

Des relations rapportées par les auteurs spécialisés de la question, il nous paraît qu'on puisse distinguer trois modes de déficience organique :

1° Pour une raison accidentelle, un mauvais état général transitoire entraîne une diminution passagère des possibilités de réactions de l'organisme, et viennent paralyser ce dernier dans sa lutte, en coopération avec la quinine (témoins les états de quino-résistance passagers pendant la grande guerre, notés chez les soldats, aux Dardanelles et à Salonique, que conditionna la misère physiologique, et qui disparurent avec elle);

2° L'organisme s'habitue à la quinine et ne réagit plus à l'injection de cette dernière (quino-résistance secondaire chez les vieux paludéens);

3° L'organisme est incapable de faire l'appoint aux traitements quininiques (quino-résistance primitive d'emblée).

Telles sont les causes importantes qui contribuent à créer la quino-résistance, état relativement fréquent, mais qui ne constitue pas une règle.

Un point beaucoup plus important et qui constitue une règle lui, c'est l'*efficacité limitée de la quinine*. En effet :

1° Le *falciparum* est beaucoup moins sensible que les autres formes de plasmodie à cet agent thérapeutique;

2° Les *gamètes*, quelle que soit la forme en cause, sont à peu près insensibles à la quinine et nous verrons dans un instant l'importance de cette constatation. *A ce titre, on peut dire qu'il y a toujours quino-résistance pour n'importe quel individu :*

Si l'hématozoaire en cause est le *falciparum*;

Si ce sont les *gamètes* dont on veut débarrasser l'organisme.

Outre la quino-résistance, outre le champ d'action limité de la quinine, on peut être également amené à se priver de ce précieux médicament chez des sujets un peu instables qui, sous son influence, présentent des accidents :

— Soit de simples malaises, tels que :

Bourdonnements d'oreilles;

Cyanose de la face;

Asthénie.

— Soit des accidents plus caractérisés :

— C'est ainsi que MM. HECKENROTH et RAYNAL (*Marseille-Médical*, décembre 1932) ont rapporté le cas d'un malade sensibilisé antérieurement par l'usage de suppositoires de quinine et de plusieurs vins de quinquina. Cette susceptibilité s'est installée chez le malade à la faveur d'un système neuro-végétatif hyperexcitable, révélé par un rhume des foins auquel le malade était sujet au printemps et à l'automne.

L'administration de quinine avait provoqué, en l'occurrence, une éruption sous forme de taches rouges avec violent prurit.

— De même, M. DELIE (*Le Scalpel*, p. 1351) rapporte un cas d'anaphylaxie à la quinine, consistant en un œdème de Quincke du larynx. Ce cas présentait les caractères suivants :

- 1° Predispositions allergiques familiale et personnelle;
- 2° Affection monosymptomatique;
- 3° Localisation sur une région;
- 4° Rapidité d'éclosion d'évolution et de résolution.

Comme on le voit, la quinine peut provoquer des éruptions cutanées et l'œdème de Quincke, mais on a cité également les incidents suivants qu'on note souvent après injection intraveineuse de quinine :

Amblyopie;

Troubles auriculaire et oculaire;

Hémoglobinurie.

De plus, la quinine ne peut être donnée à un paludéen à mauvais état digestif.

Enfin, elle est contre-indiquée dans la bilieuse hémoglobinurique et déclenche des accès si l'on veut la donner.

Pour nous résumer, nous dirons :

— 1° Que la quinine est sans action appréciable sur le *falciparum*, agent des formes cliniques les plus graves;

2° Que son influence est pratiquement nulle sur les gamètes, dont la présence conditionne :

Les récidives, les réinfestations, les rechutes, la dissémination de l'endémie.

Ces cas constituent la limite extrême de la possibilité d'action quininique, mais même dans d'autres cas :

— 3° Des parasites résistant pour différentes causes énoncées plus haut, des organismes sans réaction par état constitutionnel ou par déficience passagère viennent diminuer à des degrés pouvant aller jusqu'à l'annihilation complète, l'action thérapeutique de la quinine;

— 4° La quinine a donné lieu à des intolérances d'intensité variable, réalisant les différents tableaux de tous les degrés de l'anaphylaxie;

— 5° La quinine présente des contre-indications.

Ceci explique le cas bien connu du soldat libéré qui, n'ayant jamais fait d'accès grâce à la quininisation préventive, ou ayant vu son accès jugulé par un traitement d'attaque bien conduit, de retour chez lui, à l'occasion d'un surmenage, d'écarts de régime répétés ou de toute autre cause favorisant un état de moindre résistance, fera un accès aigu, même après des mois de libération.

Donnant à ce sujet quelques opinions d'auteurs particulièrement autorisés :

« Avec la quinine, un traitement intensif bien conduit n'empêche pas les rechutes à longues échéances. » (SPIRE et LÉGER.)

« Chez de tels malades arrivés au stade de splénomégalie accusée, avec hépatomégalie et anémie prononcée, la quinine, même donnée à doses élevées, est impuissante, elle peut guérir un accès, mais pas le paludisme. » (M. et Mme APOSTOLON, *Presse Médicale*, 31 août 1929.)

« Après l'apyrexie donnée par la quinine, disent VINCENT et RIEUX, on trouve encore dans le sang des malades, pendant plusieurs jours et même plusieurs semaines, des gamètes, des macrogamètes des plasmodies correspondantes. »

Or, la destruction des gamètes est obligatoire puisqu'ils rendent compte de l'infestation : « *Plus un pays est paludéen*, disait M. SAUTET, au premier Congrès d'Hygiène Méditerranéenne de Marseille, *plus on trouve de gamètes chez les paludéens* ».

Ces formes sexuées, si résistantes à la quinine, sont celles qui, sans doute réfugiées dans le tissu splénique, viennent réinfester l'organisme et déterminer de nouveaux accès plus ou moins francs, à l'occasion d'un surmenage, d'une mauvaise hygiène, ou parfois sans cause apparente.

Et même si une injection ou ingestion d'adrénaline déterminant une contraction splénique chasse dans le torrent circulatoire les formes sexuées, nous verrons que c'est à un autre produit que la quinine qu'il faudrait s'adresser pour avoir raison des gamètes.

Pour témoigner de l'importance et de la possibilité d'un long silence clinique, rappelons : 1° Les observations de paludisme transmis par transfusion, et rapportées par NOBÉCOURT; 2° celles de MARCHOUX, où le paludisme se déclare après une transfusion où le donneur était resté virulent huit ans après la dernière manifestation clinique.

Il ressort de tout ceci que l'action d'un médicament dans le paludisme se mesure à son action sur les gamètes, et ce n'est pas tant la rapidité avec laquelle il fait cesser l'accès qui doit retenir notre attention, que sa plus ou moins grande action sur les rechutes témoins de la persistance des formes sexuées de l'organisme.

CORPS SYNTHÉTIQUES NOUVEAUX

Plasmoquine et dérivés voisins.

Nous en arrivons aux corps de synthèse qu'on a mis entre les mains des praticiens pour lutter contre les formes sexuées, et en particulier à la plasmoquine. On donne celle-ci, soit isolée, soit associée à la quinine, à des doses que nous avons déjà énumérées (voir page 53), et sur lesquelles nous aurons à revenir.

L'action de la plasmoquine sur les gamètes et sur les croissants est d'ailleurs assez rapide.

Un travail d'expérimentation récent est à cet égard intéressant : c'est le rapport sur l'utilisation de la plasmoquine par le Docteur N.-P. MACPHAIL, dans les concessions de l'United Fruit C^o, au Guatemala, longuement analysé par M. Jean RAYNAL, dans le *Marseille-Médical* du 25 décembre 1931. Concurrément aux méthodes prophylactiques collectives, le Docteur MACPHAIL essaya de stériliser les porteurs de germes, réservoirs de virus. Pour cela, tout malade reconnu paludéen fut traité tout d'abord par des cures intensives de quinine, d'arsenicaux et autres préparations toniques habituelles. Cette méthode aurait réduit la fréquence des accès aigus et des formes graves.

Mais l'examen microscopique du sang des malades ainsi traités révéla, même chez des convalescents apparemment guéris, des quantités considérables de gamètes.

Le but poursuivi, à savoir la stérilisation du paludéen, n'étant pas assuré, le Docteur MACPHAIL essaya la plasmoquine. Il l'essaya tour à tour seule, à la dose de 12 centigrammes par jour (ce qui est une dose énorme), et sous forme de plasmoquine associée à la quinine aux doses de 9 centigrammes de plasmoquine et 2 grammes de quinine.

Les gamètes avaient disparu complètement au bout du cinquième jour et même, dans la plupart des cas, au bout du quatrième; dans la série traitée par la plasmoquine-quinine

associée, le succès s'augmentait d'une disparition plus rapide et plus complète des schizontes.

La conclusion immédiate qu'on en pouvait tirer est que :

La plasmoquine a une action gamétocide intense et rapide, par conséquent stérilisante, et intéressante au double point de vue curatif et prophylactique. Elle présente une propriété schizonticide infiniment moins nette que son action gamétocide et, à ce point de vue, reste inférieure à la quinine. Elle complète donc cette dernière, son association avec elle est à préconiser.

Successivement, le Docteur MACPHAIL expérimenta le produit à des doses de 6 centigrammes associées à 2 grammes de quinine, puis 3 centigrammes associés à la même dose de quinine et il eut les mêmes résultats qu'avec les doses élevées.

D'autres auteurs : SCHULEMANN et MEMMI, puis CARTON, dans les hôpitaux de l'United Fruit C^o à Cuba, DROSIUS à Panama, NUTTER en Honduras, confirment l'action gamétocide de la plasmoquine en soulignant la nécessité de renforcer son action schizonticide très faible par une association avec la quinine.

Cette médication donne-t-elle satisfaction absolue ? Les faits semblent infirmer pareille assertion et les rapports des thérapeutes sont beaucoup moins optimistes.

C'est ainsi que la statistique de SCHULEMANN et MEMMI nous révèle :

- Un cas de rechute sur vingt-quatre de *plasmodium vivax*;
- Aucun cas de rechute sur quatre de *plasmodium malarix*;
- Et action moins certaine sur le *plasmodium falciparum*.

RADOJIC montre également que des cas de paludisme à *falciparum* ayant schizontes et gamètes donnent des rechutes fréquentes; de même, les rapports de BAERMANN et SMITH ont montré des cas résistants : après quatorze jours de traitement de plasmoquine composée (0 gr. 01 de plasmoquine + 0 gr. 125 de sulfate de quinine), on notait la présence de parasites dans le sang.

Des cas plasmoquino-résistants ont été notés par PLÉHU, LONGO et, plus récemment, par BÉNARROCH.

On a même noté une résistance anormale à 12 centigrammes de plasmoquine (GREEN). Comme on le voit, l'action de la plasmoquine n'est pas absolue.

Par ailleurs, son association avec la quinine, même si, comme on l'a prétendu, celle-ci vient renforcer l'action propre de chacun des produits, reste limitée à la valeur de la quinine et de la plasmoquine, sans plus et avec les inconvénients des deux.

Les infections à *falciparum*, en particulier, ne semblent pas pouvoir être influencées d'une façon satisfaisante, malgré que l'administration du produit composé en diminue la gravité, *mais le point névralgique de l'emploi de la plasmoquine, le problème le plus délicat à résoudre tient à la toxicité du produit.*

Si, en effet, MACPHAIL fut amené à essayer des doses de plus en plus réduites, ce fut à cause des accidents toxiques qu'il enregistra avec des doses de 12 et même de 9 centigrammes, et il dut descendre à 0 gr. 03 et même 0 gr. 02.

Les principaux symptômes toxiques furent : douleurs abdominales, cyanose des ongles et des lèvres, et nausées. Un sujet présenta une bradycardie accusée (40 pulsations par minute), et ce qui prouve que c'était bien le produit qui était cause de ces accidents, c'est que la suspension du traitement pendant quelques jours amena la disparition des signes cliniques d'intoxication.

Les autres médecins de l'United Fruit C^e ont noté quatre décès, dont l'un par nécrose du foie et onze cas d'intoxication avec ictère.

BÉNARROCH note trois cas de méthémoglobinurie. ASHBY un cas d'idiosyncrasie, simulant l'appendicite après absorption de 8 centigrammes de plasmoquine en trois jours.

CORDES, avec la plasmoquine composée, eut à déplorer quatre accidents, dont deux mortels. SADI DE BUEN rapporte que sur cent malades traités par plasmoquine, le traitement dut être suspendu : chez quatorze pour cyanose, chez huit pour gastralgies et chez quelques-uns pour d'autres symptômes.

Enfin, EISELBERG rapporte un cas d'intoxication grave avec 2 centigrammes seulement de produit, *ces faits entraînent l'impossibilité d'utiliser la plasmoquine comme arme préventive.*

Le Docteur FLECHTER, dès 1927, reconnaissait, d'ailleurs, que la plasmoquine seule ou associée à la quinine ne saurait, en aucun cas, être mise en vente libre au public, ni déposée dans les bureaux de police comme l'est la quinine dans les Etats Malais pour être distribuée largement du point de vue prophylactique :

« La plasmoquine a la propriété de détruire les croissants, mais à côté de ces avantages, il faut signaler ses effets toxiques, son prix élevé et la nécessité d'une surveillance dans son emploi. »

Une autre conclusion, qui ressort des expérimentations qui ont été entreprises par les différents auteurs, c'est l'impossibilité de bien fixer et la dose toxique et la dose utile du produit. On ne peut donc apprécier la marge qui sépare ces deux doses et ceci est d'une importance pratique considérable.

Rappelons que EISELBERG a relaté une intoxication grave avec 2 centigrammes, alors que les promoteurs du produit sont arrivés à préconiser des prises quotidiennes de 12 centigrammes, et GREEN rapporte que certains malades résistent à cette dose de 12 centigrammes de plasmoquine.

La conclusion générale qu'on peut tirer de la valeur thérapeutique de la plasmoquine isolée ou associée est la suivante :

1° L'action de la plasmoquine est nette sur les formes sexuées, par conséquent elle est douée d'un pouvoir stérilisateur très précieux;

2° L'action est pratiquement nulle sur le schizonte;

3° Son association avec la quinine a donné de meilleurs résultats; cependant, elle ne semble pas avoir une influence appréciable sur :

Les gamètes du *plasmodium malariae*;

Les schizontes du *plasmodium falciparum*;

4° La variabilité des doses efficaces (plasmoquino-résistances) jointe à la variabilité des doses toxiques et la marge minime qui

les sépare en font un traitement délicat à prescrire, en limitent le champ d'action et ses indications, en interdisant formellement sa diffusion comme traitement prophylactique préventif.

Composés synthétiques voisins.

Ce que nous avons dit de la plasmokino et de quinoplasmine s'applique également aux dérivés apparentés, tels que 710 et 574.

Quant au quiniostovarsol : « Ce produit fait disparaître rapidement les accidents aigus et les formes schizogoniques. Quand les gamètes ont apparu dans le sang, ils disparaissent aussi sous l'effet du traitement, mais huit fois sur dix les malades ont des rechutes au bout de quelques mois. » (E. CHARRON.)

Des observations qui ont été rapportées, il ressort que ce produit enrichit l'arsenal thérapeutique d'une médication agissant sur l'accès paludique et encore plus sur l'état général et, par conséquent, fort utile dans les formes torpides chroniques du paludisme, mais qui ne saurait prétendre au but que désirent tant atteindre les thérapeutes, but à la fois thérapeutique et prophylactique, à savoir la stérilisation absolue de l'organisme par la destruction des gamètes.

Atébrine.

Pour ce qui est de l'atébrine, composé synthétique dérivé de l'acridine, son pouvoir schizontocide remarquable joint à sa parfaite tolérance par l'organisme en font un remplaçant puissant de la quinine (préféré même par quelques auteurs) qu'on pourra prescrire dans tous les états de quino-résistance ou d'intolérance, malheureusement son action nulle sur le gamète laisse le problème de la stérilisation de l'individu toujours posé.

Comme le constate M. M. LÉGER (*Presse Médicale*, 13 décembre 1933), l'atébrine « détruit presque aussi bien que la quinine les schizontes de *plasmodium vivax* et de *plasmodium præcox*, mieux ceux de *plasmodium malariae*. Son action sur les gamètes n'est pas supérieure à celle de la quinine ».

Gamétoxyl.

C'est pour essayer d'obvier aux inconvénients que nous venons de signaler qu'a été conçu le gamétoxyl, association de dérivés de dihydroquinamine et de quinine. Nous allons étudier, dans la seconde partie de ce travail, ce produit et voir s'il se rapproche plus que ses devanciers du but à atteindre.

DEUXIÈME PARTIE

PALUDISME ET DÉRIVÉS DE LA DIHYDROQUINAMINE

Nous nous proposons d'étudier maintenant les résultats d'un antimalarique complexe que nous avons employé sous forme d'ampoules ou de comprimés dont voici la formule. Etant donné la netteté de l'action gamétocide de ce complexe, nous le désignerons pour la commodité de la rédaction sous les initiales C.G. (*complexe gamétocide*) (1).

FORMULE DU C.G. INJECTABLE :

Chlorhydrate de diéthanol dihydroquinamine uranyle	0 gr. 01
Benzylène éthyl arsianilate de diéthanol dihydroquinamine	0 gr. 05
Chlorhydrate neutre de quinine	0 gr. 35
Uréthane	0 gr. 175
Solution glucosée à 25 p. 100 et phénolée à 10 p. 1.000	Q.S. pour 5 cc.

FORMULE DU C.G. EN COMPRIMÉS DRAGÉIFIÉS

Chlorhydrate de diéthanol dihydroquinamine uranyle	0 gr. 025
Benzylène éthyl arsianilate de diéthanol dihydroquinamine	0 gr. 050
Ethyl carbonate de quinine	0 gr. 225
Pour une unité.	

(1) Gamétoxyl Sféat.

L'action thérapeutique du C.G. repose principalement :

1° Sur les propriétés *gamétocides* de la *diéthanol dihydroquinamine* qui sont *quarante-trois fois supérieures* à celles de la quinine;

2° Sur l'action schizonticide du chlorhydrate de quinine;

3° Sur l'activation de ces propriétés par un radical *urangle* introduit dans la molécule. (Il convient, en effet, de se rappeler que les produits réputés antimalariques sont fluorescents, que la fluorescence est exaltée par l'irradiation et le rayonnement et que Comange GERFE a magistralement démontré qu'on pouvait mettre en évidence, par l'électromètre, des radiations actives de la quinine dans le sang des paludéens.)

4° Sur la stimulation des forces défensives naturelles de l'organisme par un nouvel organo-arsenical, l'*acide benzylène éthylarsianilique*, lequel exerce, entre autres, une action de destruction élective sur le *plasmodium vivax* et influence remarquablement les splénomégalias.

CHAPITRE IV

Étude chimique

Seuls les deux composés dérivant de la dihydroquinamine doivent être envisagés : ce sont eux qui donnent au C.G. son originalité.

I. — DIÉTHANOL DIHYDROQUINAMINE

Les médicaments dérivés de la quinine, dont l'emploi thérapeutique a été envisagé, sont nombreux, et les raisons qui ont guidé les chercheurs se rapportent surtout à deux points de vue différents (LEBEAU et COURTOIS).

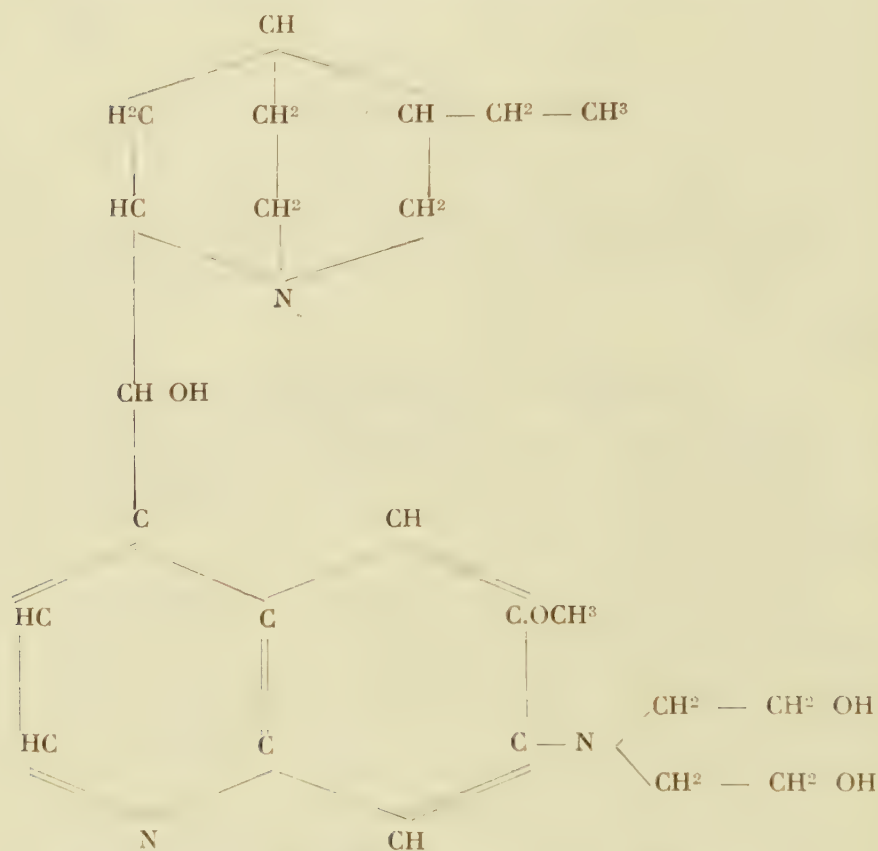
Tout d'abord, on a cherché à préparer des composés dénués d'amertume, véritables succédanés de la quinine. Tel est le cas des éthers-sels de la quinine, comme l'éthyl-carbonate de quinine ou « euquinine », le carbonate neutre de quinine ou « aristochine », la « salicyle quinine » provenant de l'éthérification de la fonction alcool secondaire de la quinine.

Dans les travaux les plus récents, on a voulu renforcer l'action stérilisante et antiseptique de la quinine en intervenant sur sa molécule même, par voie d'hydrogénation. On a préparé ainsi des corps doués de propriétés bactéricides énergiques, tels que : l'éthyl-hydrocupréine ou « optochine », l'isoamyl-hydrocupréine ou « eucupine », l'isooctyl-hydrocupréine ou « vuzin ».

De même, on a également réalisé des dérivés aminés de la dihydrocupréine (GLEMSA et HALBERKANN), de la dihydroquinine (JACOBS et HEIDELBERGER), de la quinine (FRAENCKEL et TRITT), ainsi que des dérivés de substitution de la dihydroquinamine (E. CHARRON).

C'est à cette dernière catégorie de composés qu'appartient la diéthanol dihydroquinamine, élément principal du C.G.

La *diéthanol dihydroquinamine*, découverte et étudiée par E. CHARRON, répond à la formule développée suivante :



C'est une poudre blanche, de saveur amère, faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme etc., et donnant avec les acides, des sels parfaitement cristallisés.

Nous ne citerons ici que l'un de ces sels doubles : le *chlorhydrate de diéthanol dihydroquinamine uranyle*, employé dans le C. G. :



Dans une communication faite le 26 janvier 1933 à la Société de Médecine et d'Hygiène tropicales, et intitulée : « Sur un nou-

veau dérivé de la quinine à action gamétocide », E. CHARRON a présenté ce nouveau produit dans les termes suivants :

« Bien que la quinine soit considérée comme le spécifique par excellence de l'infection palustre, on sait depuis longtemps qu'elle n'agit à l'ordinaire que sur les formes asexuées des plasmodies humaines. Malgré un traitement prolongé à hautes doses quotidiennes : 0 gr. 05 par kilo de poids du malade pendant la période fébrile, puis 0,037 par kilogramme les jours suivants, ceci continué environ quinze jours pour le paludisme schizogonique et deux mois pour le paludisme sporogonique, un nombre relativement élevé de malades ne parvient pas à être débarrassé de ses gamètes.

« Il m'a donc semblé intéressant de rechercher si, par des apports synthétiques appropriés, il n'était pas possible de conférer à la quinine, et non pas à la quinoléine ou à l'acridine ainsi que l'ont fait SCHULEMAN, SCHONHOFER et WINGLER pour la plasmoquine et l'atébrine, une spécificité supérieure à celle qu'elle possède normalement vis-à-vis des différentes formes et espèces de plasmodies humaines.

« Par hydrogénation en présence du palladium colloïdal, la quinine perd la double liaison de sa chaîne vinylée et se change en dihydroquinine, ce qui accroît son action parasiticide sans augmenter sa toxicité.

« La dihydroquinine nitrée en 8, c'est-à-dire en ortho, puis réduite par l'étain et l'acide chlorhydrique donne la dihydroquinamine.

« En partant de la dihydroquinamine, les produits suivants ont alors été préparés :

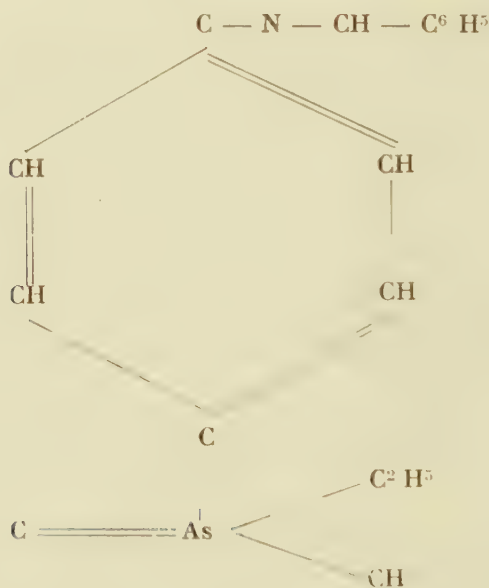
« 1° La dihydroquinamine acridine, par action du chlorure de dihydroquinamine sur la 2-7 diméthyl 3-6 diamino acridine;

« 2° Une méroquinyl dihydroquinamine, complexe résultant de la combinaison du noyau quinuclidique de la quinine avec la dihydroquinamine;

« 3° De nombreux dérivés substitués, de formules relativement simples et dont le plus important paraît être représenté par la diéthanol dihydroquinamine. »

II. — ACIDE BENZYLÈNE ÉTHYL ARSIANILIQUE

Ce nouvel organo-arsenical, également découvert et introduit en thérapeutique par E. CHARRON, présente la particularité d'unir à l'arsenic, et dans une même molécule, une chaîne de la série grasse et un noyau cyclique :



Des combinaisons organiques usuelles de l'arsenic, c'est la seule qui possède vis-à-vis de l'hématozoaire et plus spécialement du *plasmodium vivax*, une action parasiticide réelle, même à des dilutions extrêmes.

L'acide benzylène éthyl arsiانىlique est utilisé dans le C. G. à l'état de *benzylène éthyl arsiانىlate de diéthanol dihydroquinamine*.

CHAPITRE V

Étude physiologique

Le double point de vue : efficacité et toxicité, doit être envisagé. Commençons par parler de l'efficacité expérimentale.

EFFICACITÉ EXPÉRIMENTALE

On peut étudier l'action d'un antimalarique sur les affections à hématozoaires de certains oiseaux; c'est une étude difficile à réaliser pratiquement, et surtout il existe entre les parasites aviaires et ceux de l'homme des différences qui empêchent de comparer la sensibilité au traitement d'une espèce à une autre. (L'atébrine, par exemple, est beaucoup plus active vis-à-vis de l'hématozoaire des oiseaux que vis-à-vis de celui de l'homme.)

On peut également utiliser les cultures *in vitro* de plasmodium humain : cette question est encore discutée et pour plusieurs auteurs les cultures ne seraient que des prolongations de vitalité. Quoi qu'il en soit, c'est à l'aide de ces « cultures » que E. CHARRON a étudié l'efficacité des dérivés de la dihydroquinamine, et il nous semble utile de nous arrêter un moment sur cette question.

En 1897, H. VINCENT (*Ann. Institut Pasteur*, p. 902) avait tenté de cultiver l'hématozoaire entre lame et lamelle et avait pu constater le passage de mérozoïdes à l'état de schizontes.

Nous reproduisons ci-dessous un article de E. CHARRON (*Sciences et Thérapeutique*, octobre 1932) où cet auteur rapporte les expériences de MARKOVITCH et celles qu'il a lui-même entreprises sur la question :

« Le paludisme humain est causé par le développement dans les globules rouges sanguins de trois espèces de *Plasmodies* appartenant au groupe des *Protozoaires Hémosporidés*, ce sont : le *Plasmodium præcox* ou *Falciparum*, agent de la tierce maligne; le *Plasmodium vivax*, agent de la tierce bénigne, et le *Plasmodium malarix*, agent de la fièvre quarte.

« Les *Plasmodium* se développent et se multiplient en parcourant deux cycles : l'un asexué, dit *schizogonique*; l'autre sexué, dit *sporogonique*.

« Le *cycle schizogonique* se passe complètement dans les hématies humaines et dure de 48 à 72 heures selon l'espèce du germe envisagé. Il peut être représenté ainsi : Le sporozoïte est introduit dans la circulation par la piqûre infectante de l'anophèle. L'évolution du sporozoïte donne le *schizonte* ou *tréphozoïte*. Arrivé au stade adulte, le tréphozoïte divise son noyau (*corps en rosace*) puis son protoplasme par segmentation multiple. De cette segmentation ou schizogonie, il résulte la formation d'un certain nombre de *mérozoïtes* qui, sitôt mis en liberté, vont, d'une part, parasiter les globules rouges et *recommencer le cycle asexué* ou, d'autre part, *donner concomitamment et par différenciation* quelques rares cellules mères d'éléments sexuels mâles et femelles, c'est-à-dire des *gamétocytes*.

« Fort différent du cycle *schizogonique*, le cycle *sporogonique* évolue en entier dans le corps de l'anophèle parasité au moment de la piqûre par l'absorption des *cellules sexuelles* contenues dans le sang paludéen. Il s'accomplit ordinairement en deux à quatre semaines. Son schème est le suivant : Les *microgamétocytes* ou gamètes mâles absorbés se changent en *éléments flagellaires*, véritables spermatozoïdes, et les *macrogamétocytes* ou gamètes femelles fournissent des *ovules* par élimination de leurs globules polaires. La pénétration d'un microgamète ou flagelle dans un macrogamète ou ovule constitue la fécondation. L'ovule

fécondé donne un *zygote* ou *ookinète* qui va s'enkyster sur la paroi externe de l'estomac de l'anophèle. En grossissant, le noyau du kyste se divise, les *sporoblastes* premièrement formés deviennent des *sporozoïtes*, puis le kyste mûr se rompt et les nombreux sporozoïtes qui s'en échappent tombent dans la cavité générale, arrivent aux glandes salivaires de l'insecte et, de là, passent dans le sang de l'homme sain au moment de la piqûre.

« Bien que l'évolution des plasmodies humaines ait été, ainsi qu'on vient de s'en rendre compte, largement étudiée, il a cependant paru nécessaire à d'assez nombreux auteurs désireux d'en préciser les phases, de rechercher un milieu de culture dans lequel l'hématozoaire du paludisme pourrait multiplier.

« A cette intention, LAVERAN essaie divers bouillons de culture : la gélose, la pomme de terre, le sang palustre.

« A. ANGELINI utilise la sérosité de l'ascite additionnée d'hémoglobine et le sang humain rendu incoagulable par l'addition de peptone.

« ROSENBACH signale que l'on peut trouver des parasites au bout de quarante-huit heures dans le sang paludéen absorbé par la sangsue.

« Mais ces tentatives restent vaines et ce n'est qu'en 1912 que C.-C. BASS, en collaboration avec J.-M. JOHNS, arrivent à cultiver le *plasmodium vivax* et le *plasmodium falciparum* en se servant de la méthode suivante :

« A un malade atteint de paludisme, on prélève 20 centimètres cubes de sang dans une veine du pli du coude. Ce sang est défibriné et additionné d'une solution de dextrose ou de maltose à 50 p. 100 à raison de 0 cc. 1 pour 10 centimètres cubes de sang défibriné. On répartit ensuite ce sang dans des tubes analogues à ceux qui servent pour la réaction de Bordet-Wassermann, et l'on centrifuge pendant huit à dix minutes. Après la centrifugation, les tubes présentent deux couches nettement distinctes : la supérieure, liquide, constituée par le sérum sanguin, et l'inférieure formée par le dépôt globulaire à la surface duquel se trouvent les leucocytes.

« Le sérum surnageant est distribué dans de nouveaux tubes à

raison de deux centimètres de hauteur dans chacun. Ensuite, à l'aide d'une pipette graduée au dixième de centimètre cube et soigneusement stérilisée, on prélève 0 cc. 1 du dépôt globulaire et on le dépose dans les tubes contenant le sérum. Le prélèvement des hématies se fait au milieu du dépôt globulaire afin d'éviter les leucocytes pendant la prise. On maintient alors le tout à une température constante de 40 à 41 degrés pendant quarante-huit heures, au cours desquelles on observe l'évolution d'une, deux et même trois générations du parasite.

« Au sujet de cette *schizogonie* « *in vitro* », j'emprunte à MARCKOVITCH, qui a réussi à obtenir, aussi bien dans le sang paludéen que dans le sang *non paludéen* un développement ralenti de l'hématozoaire en utilisant une température de 37 degrés seulement, deux tableaux d'un réel intérêt :

Culture en milieu « sang paludéen ».

« PREMIER JOUR. — Au moment de la préparation du sang suivant la méthode de BASS, on trouve sur frottis de nombreux schizontes jeunes et quelques rares corps en rosace.

« DEUXIÈME JOUR. — Nombreux corps amœboïdes, quelques rares jeunes schizontes.

« TROISIÈME JOUR. — Nombreux corps en rosace à tous les stades de leur évolution, c'est-à-dire depuis le début de la division de la chromatine jusqu'à l'éclatement en mérozoïtes.

« Certains corps en rosace donnent naissance à 28, 30 et même 35 mérozoïtes.

« QUATRIÈME JOUR. — Jeunes schizontes assez fréquents.

« Très rares corps en rosace.

« CINQUIÈME JOUR. — Assez nombreux corps en rosace.

« Jeunes schizontes fort rares.

« Apparition de quelques gamétocytes.

« Le milieu est profondément altéré. Les hématies sont hérissées d'épines et ratatinées. La schizogonie qui s'est poursuivie activement pendant soixante-douze heures et a décréu ensuite ne peut plus se renouveler faute d'éléments vivants parasitables.

Cultures comparatives en milieu « sang neuf et sang paludéen ».

« PREMIER JOUR. — Au moment de la préparation du sang malade suivant la méthode de Bass, on trouve : rares schizontes et nombreux corps en rosace à la fin de leur évolution. Ce sang est alorsensemencé sur le sang normal également défibriné, additionné de dextrose et privé de leucocytes.

DEUXIÈME JOUR (le matin). — *Sang neuf*. — Corps amœboïdes très fréquents.

« Quelques rares schizontes.

« *Quelques gamétocytes*.

« *Sang malade*. — Corps amœboïdes très nombreux.

« Rares corps en rosace.

« Jeunes schizontes assez fréquents.

« *Quelques gamétocytes*.

« DEUXIÈME JOUR (le soir). — *Sang neuf*. — Très nombreux et très beaux corps en rosace.

« Rares corps amœboïdes.

« *Sang malade*. — Nombreux corps en rosace avec formation de mérozoïtes.

« TROISIÈME JOUR (le matin). — *Sang neuf*. — Corps en rosace fort rares.

« *Les gamétocytes prédominent*.

« *Sang malade*. — Corps en rosace fort rares.

« *Quelques rares gamétocytes*.

« TROISIÈME JOUR (le soir). — *Sang neuf*. — *Les gamétocytes prédominent*.

« Quelques rares corps en rosace.

« *Sang malade*. — Corps amœboïdes et corps en rosace assez fréquents.

« *Quelques gamétocytes*.

« QUATRIÈME JOUR. — *Sang neuf*. — Très rares gametocytes.

« Corps en rosace et corps amœboïdes assez fréquents.

« *Sang malade*. — Rares gamétocytes.

« Corps en rosace et tout jeunes schizontes assez fréquents.

« (La schizogonie de l'hématozoaire a poursuivi normalement son cours et a été complète dans les deux cas. Cette expérience comparative prouve le pouvoir infectant du parasite — même *in vitro* — vis-à-vis des hématies de l'homme bien portant.)

« Mais il ne s'agit là que du *cycle schizogonique*, et les expériences de BASS et de MARCKOVITCH, que j'ai reproduites à plusieurs reprises avec des résultats identiques, ne font que poser de nouveaux problèmes.

« Incontestablement, il y a dans toutes ces cultures un moment où s'amorce, avec l'apparition des gamétocytes, un *commencement de sporogonie*. Or, en coordonnant au mieux un ensemble d'influences présumées favorisantes, peut-il être possible, indépendamment ou non du cycle schizogonique, de provoquer également *in vitro* un *cycle sporogonique* ?

« Les expériences inédites qui vont trouver leur place ici n'ont été entreprises que pour répondre à cette question.

« A. — Le milieu de culture dont je me suis servi diffère de celui de BASS en ce qu'il contient :

« 1° Du sang humain non impaludé (technique de MARCKOVITCH);

« 2° Du glycogène (2 gr. 5 p. 1.000 cc.);

« 3° Du suc de foie fœtal (20 gouttes p. 1.000 cc.);

« 4° Du suc de rate fœtale (10 gouttes p. 1.000 cc.);

« 5° De l'adrénaline (10 gouttes p. 1.000 cc. de la solution au millième).

« B. — Dix tubes du milieu ci-dessus sontensemencés à l'aide d'une culture mère de *plasmodium falciparum* contenant quelques corps en rosace et de nombreux mérozoïtes. (Une goutte de culture mère par tube.) Trois cycles schizogoniques remarquables par l'abondance de leurs éléments divers sont observés en soixante-douze heures.

« La numération des corps en rosace et des gamétocytes, entreprise systématiquement, montre l'existence d'un *rapport étroit* entre la totalité des corps en rosace à nombre de segments impair et la totalité des gamétocytes. En comparant les chiffres obtenus, on arrive volontiers à se demander si tout corps en rosace

à nombre de segments impairs *ne libère pas une cellule sexuée* au moment de son éclatement.

« C. — Ensemencement en milieu A de *plasmodium vivax* (tubes numérotés de 1 à 6) et de *plasmodium falciparum* (tubes numérotés de 7 à 12). Avant d'être introduites dans le milieu, selon la technique habituelle, les hématies du sang humain normal ont été *lavées par centrifugation* avec une solution physiologique additionnée de 1 p. 1.000 d'arsénobenzène.

« L'examen microscopique pratiqué matin et soir pendant trois jours montre une schizogonie *extrêmement déficiente* en ce qui concerne le *plasmodium vivax*. On ne rencontre qu'un globule rouge parasité par moyenne de dix champs microscopiques. *Aucune segmentation ne peut être observée.*

« Dans les tubes 7 à 12 : trois cycles schizogoniques en soixante-douze heures. L'imprégnation arsenicale des hématies *n'entrave pas le développement* du « *plasmodium falciparum* ».

« D. — Les globules rouges utilisés dans le milieu A ont été préalablement lavés avec une solution physiologique additionnée de 0 gr. 50 p. 1.000 d'hydrate de quinine.

« L'introduction du *plasmodium vivax* et du *plasmodium falciparum* n'est suivie d'*aucune évolution cyclique.*

« Dans les tubesensemencés avec le germe de la tierce maligne, on arrive toutefois à mettre en évidence *quelques très rares gamétocytes.*

« E. — Une culture mère de *plasmodium falciparum* est centrifugée au troisième jour de son développement, c'est-à-dire au moment où l'on constate *une prédominance très nette des gamétocytes.*

« Les hématies recueillies sont alors lavées à la solution physiologique quininée, puis réparties à la pipette dans six tubes de milieu A.

« Une observation méticuleuse, poursuivie pendant trois jours, n'individualise *que de très rares cellules sexuées.*

« F. — Les globules rouges de culture mère centrifugée à la phase de prédominance des cellules sexuées, sont répartis, après lavage à l'eau physiologique quininée, dans six tubes de milieu A.

« Soixante-douze heures après ce premier ensemencement, on centrifuge chacun des tubes, on introduit les hématies qu'il contient dans un tube de milieu neuf et on renouvelle l'opération de trois jours en trois jours pendant quinze jours.

« Bien qu'il ne soit possible à aucun moment de *saisir sur le vif* un mécanisme cyclique de schizogonie ou de sporogonie, il est cependant constant de trouver à la numération, et surtout dans les tubes des deux dernières séries de cette culture, *un nombre de cellules sexuées de trois à quatre fois supérieur* au nombre des gamétocytes que l'on savait y avoir mis.

« G. — Cette expérience diffère de la précédente sur deux points :

« Elle est poursuivie pendant vingt-et-un jours, temps qui paraît correspondre à la durée maximale du *cycle sporogonique* à l'intérieur de l'anophèle.

« Chaque tube du milieu A contient un morceau de *moelle osseuse fœtale* ou de *rate fœtale* de la grosseur d'un grain de chènevis et prélevé extemporainement.

« En cours d'examen, on rencontre :

« 1° Tubes contenant de la rate fœtale.

« *Corps sphériques* à contours accusés et à pigment uniformément disséminés, *croissants* et *corps ovalaires* très rares.

« *Deux corps flagellaires* et quelques éléments vermiculaires ressemblant à des *zygotes* apparaissent dans les prélèvements de la troisième série.

« Un tube de la série 4 et un tube de la série 5 contiennent des éléments fusiformes de 10 à 12 microns environ de longueur comparables à des *sporozoïtes*.

« Aucune segmentation blastique ou schizogonique n'est observée. Un ou deux *corps en croissant* par 7 ou 8 champs microscopiques sont identifiés dans le liquide exprimé des morceaux de rate appartenant aux cultures n° 5, 6 et 7.

« Aucun enkystement sporogonique ne peut être mis en évidence dans les cellules spléniques fœtales.

« 2° Tubes contenant de la moelle osseuse fœtale.

« La présence d'éléments vermiculaires ou *zygotes*, de *corps flagellaires* et de *corps ovalaires* est constatée dans 3 tubes sur 12 de la culture n° 2.

« D'assez nombreux *corps ovalaires*, de très rares *croissants* et quelques *corps flagellaires* sont reconnus dans 3 tubes sur 12 de la culture n° 3.

« On aperçoit des éléments fusiformes *ressemblant à des sporozoites* dans 3 tubes sur 12 de la culture n° 5.

« Le troisième jour de la culture n° 6, les tubes n° 2 et n° 7 contiennent, par champ, une ou deux hématies qui présentent une *vacuole non pigmentée* d'un micron environ de diamètre.

« Le lendemain et le surlendemain, apparition de *nombreux corps en rosace* et *évolution très nette d'un cycle schizogonique* dans la culture n° 7. Quelques jours avant, l'examen de la moelle osseuse contenue dans les tubes 2 et 7 de la culture n° 6 avait démontré la présence *intracellulaire* de *corps en croissant* à tous les stades de leur développement et celle, plus importante semble-t-il, de *très rares éléments sphériques en forme de blastes* d'un diamètre moyen d'environ 20 microns.

« En plus de ce qu'elles confirment au sujet de l'action des arsenicaux sur le *plasmodium vivax*, et de l'action de la quinine sur les *seuls éléments schizogoniques* des plasmodies humaines, ces expériences indiquent une probabilité quant à *l'origine du gamétocyte* et font entrevoir la possibilité d'obtenir *in vitro* un véritable cycle *sporogonique*.

« Il serait donc désirable — *l'explication des états de latence ou de récidence constatés chez certains rapatriés paludiques pouvant en découler* — qu'elles soient reprises et sérieées par les laboratoires trouvant commodément autour d'eux l'ensemble des variétés du virus endémique. »

De nombreux autres auteurs ont également obtenu des « cultures » résistant plus ou moins longtemps, et on lira avec intérêt les travaux de J.-J. THOMSON et MAC-LELLAN, ceux de ZIEMANN et ceux de LAVINDER.

Quelle que soit l'interprétation que l'on donne à ces expériences, il n'en reste pas moins que ces préparations *in vitro*

constituent un moyen commode de juger de l'action d'un médicament sur le plasmodium humain. C'est celui qui a servi à l'étude des dérivés de la dihydroquinamine, étude que E. CHARRON a présentée à la *Société de Médecine et d'Hygiène tropicales* (26 janvier 1933) et dont voici le résumé :

« *Première série d'expériences.* — Un milieu contenant du sang humain non impaludé, préparé selon la méthode de BASS, est additionné de 2 gr. 5 p. 1.000 de glycogène, 20 gouttes p. 1.000 cc. de suc de foie fœtal, 10 gouttes p. 1.000 cc. de la solution d'adrénaline au millième, puis réparti en tubes,ensemencé à l'aide d'une goutte par tube de culture mère de *plasmodium falciparum* contenant quelques corps en rosace et de nombreux mérozoïtes et mis à l'étuve à 37°.

« L'examen montre ordinairement :

« Deuxième jour, le matin :

« Corps amœboïdes très fréquents. Quelques rares schizontes. Quelques gamétocytes.

« Deuxième jour, le soir :

« Très nombreux et très beaux corps en rosace à tous les stades de leur évolution, c'est-à-dire depuis le début de la division de la chromatine jusqu'à l'éclatement des mérozoïtes. Rares corps amœboïdes.

« Troisième jour, le matin :

« Corps en rosace fort rares. Les gamétocytes prédominent.

« Troisième jour, le soir :

« Les gamétocytes prédominent. Quelques rares corps en rosace.

« Quatrième jour, le matin :

« Très rares gamétocytes. Corps en rosace et corps amœboïdes assez fréquents.

« Incontestablement, il y a dans toutes ces cultures un moment où s'amorce, avec l'apparition des gamétocytes, un commencement de sporogonie. En comparant la numération des corps en rosace et des gamétocytes, on arrive même à se demander si les formes schizogoniques à nombre de segments impair ne libèrent pas une cellule sexuée au moment de leur éclatement.

« *Deuxième série d'expériences.* — Des solutions de quinine, de dihydroquinamine acridine, de méroquinyl dihydroquinamine et de diéthanol dihydroquinamine titrées de 1 p. 100 à 1 p. 5.000 sont ajoutées à la dose d'une goutte pour 2 cc. à une culture de *plasmodium falciparum* arrivée à la sixième heure de son développement.

« On remarque alors :

« 1° Que les solutions de ces produits ayant un titre de 1 p. 100 à 1 p. 500 arrêtent immédiatement le développement de l'hématozoaire;

« 2° Que la quinine cesse d'être active à partir de la dilution à 1 p. 1.000;

« 3° Qu'au-dessus de 1 p. 2.000, la méroquinyl dihydroquinamine et la diéthanol dihydroquinamine ne possèdent aucune action appréciable;

« 4° Que la dihydroquinamine acridine retarde encore l'évolution schizogonique, même à sa dilution extrême;

« 5° Que les tubes contenant la diéthanol dihydroquinamine sont les seuls où il est impossible à l'observation d'individualiser des cellules sexuées.

« *Troisième série d'expériences.* — Si on additionne une culture de *plasmodium falciparum* arrivée au troisième jour de son développement, c'est-à-dire au moment de la phase de prédominance des gamétocytes, d'une goutte pour 2 cc. de la solution à 1 p. 1.000 de diéthanol dihydroquinamine, on constate, quelques heures après, la disparition de tous ces éléments.

« *CONCLUSIONS.* — La diéthanol dihydroquinamine semblant posséder à côté d'une puissance schizonticide élevée une action gamétocide profonde, il paraît indiqué de l'utiliser préféablement aux autres corps que j'ai étudiés, soit seule, soit en association avec la quinine, dans le traitement du paludisme. »

TOXICITÉ DU C.G.

Lorsque l'on sait que l'écueil auquel se heurte l'emploi des corps de synthèse proposés jusqu'ici en remplacement de la quinine est leur toxicité trop proche de la dose utile, l'étude de la toxicité du C.G. et de la marge de sécurité doit retenir spécialement l'attention.

Les essais de toxicité peuvent être effectués chez l'animal avec différentes techniques, et les doses toxiques peuvent être assez variables non seulement suivant la voie d'introduction, mais aussi, pour la même voie, suivant la méthode utilisée.

Nous avons tout d'abord étudié la toxicité en suivant la technique classique de BOUCHARD. Cette méthode, qui a été utilisée en particulier dans les études de toxicité urinaire, a l'avantage de donner le maximum de renseignements : elle consiste à injecter la solution toxique dans les veines, centimètre cube par centimètre cube, de minute en minute, jusqu'à la mort de l'animal. Après avoir cherché le taux de dilution permettant de tuer un lapin d'environ 2 kilos au moyen d'une vingtaine à une dizaine de centimètres cubes ainsi espacés, nous avons déterminé la dose mortelle en la ramenant au kilogramme d'animal.

Les expériences rapportées plus bas ont montré que les doses toxiques du C.G. par kilo de lapin sont les suivantes :

1 cc. 21;
0 cc. 795;
0 cc. 67;
0 cc. 70;
0 cc. 70;
0 cc. 80,

les différences répondant à des variations de dilution : *en moyenne, cette dose est de 0 cc. 81 par kilo dans les conditions habituelles de dilution.*

D'après MAUREL (*Eléments de Pharmacodynamie*, de Edg. ZUNZ, p. 56), la dose toxique de quinine, par voie intraveineuse, est de 0 cc. 07 en diluant de cinq à dix fois pour l'injection; ainsi, si l'on considère un adulte de 70 kilos à qui on fait, soit une injection de 5 cc. de C.G., soit une injection intraveineuse de 0 cc. 40 de quinine (dose moyenne conseillée par CARNOT), on peut faire les comparaisons suivantes :

C.G. :

$$\frac{\text{Dose utile}}{\text{Dose toxique}} = \frac{5 \text{ cc.}}{0,81 \times 70} = \frac{5 \text{ cc.}}{56,7} = \frac{1}{11,3}$$

Quinine :

$$\frac{\text{Dose utile}}{\text{Dose toxique}} = \frac{0,40}{0,07 \times 70} = \frac{0,40}{4,90} = \frac{1}{12}$$

Le C.G., tout en étant considérablement plus actif que la quinine, a donc à peu près la même toxicité.

DETAIL DES EXPERIENCES

I. — Essais préliminaires.

LAPIN n° 1. — Lapin blanc de 2 kg. 020, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Produit dilué à 1/20 dans NaCl à 8 p. 1000. Injection intraveineuse de 1cc. de la dilution toutes les minutes jusqu'à 25 cc.; aucun effet toxique apparent. Après un arrêt de quinze minutes, injection de 2 cc. de la dilution toutes les minutes : ce n'est qu'à la douzième injection, c'est-à-dire pour une quantité totale de 49 cc. que les convulsions apparaissent. Les injections sont alors suspendues et l'animal meurt quatre minutes et demi après.

En résumé, la mort n'a été obtenue qu'avec un total de 49 cc. de la dilution 1/20 correspondant à 2 cc. 45 du produit dilué, chez ce lapin de 2 kg. 020 (*soit 1 cr. 21 de produit à essayer par kilo de lapin*).

LAPIN n° 2. — Lapin blanc de 2 kg. 200, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Produit dilué à 1/8 dans une solution de NaCl à 8/1000. Injection intraveineuse de 1 cc. de la dilution toutes les minutes. *Au quatorzième centimètre cube*, des convulsions apparaissent et l'animal meurt en deux minutes environ.

En résumé, la mort a été obtenue avec une dose totale de 14 cc. de la dilution à $1/8$ correspondant à 1 cc. 75 du produit pur pour 2 kg. 200 (soit 0 cc. 795 du produit par kilo de lapin).

La dilution au $1/8$ déterminant la mort chez un lapin de 2 kilos environ à la quatorzième injection, chaque injection correspondant à 1 cc. et les injections étant espacées de minute en minute, des dilutions voisines semblent indiquées dans les essais de toxicité faits suivant cette technique.

II. - Essais effectués par injections de 1 cc. chaque minute
avec dilutions de $1/5$ et $1/10$.

LAPIN n° 3. — Lapin blanc de 2 kg. 370, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Produit dilué à $1/5$ dans une solution de NaCl à $8/1000$. Injection intraveineuse de la dilution toutes les minutes. Au huitième centimètre cube, des convulsions apparaissent et l'animal meurt en quatre minutes environ.

En résumé, la mort a été obtenue avec une quantité totale de 8 cc. de la dilution à $1/5$ chez cet animal de 2 kg. 370, correspondant à 1 cc. 6 du produit pur (soit 0 cc. 67 du produit par kilo de lapin).

LAPIN n° 4. — Lapin blanc de 2 kg. 300, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Produit dilué à $1/5$ dans une solution de NaCl à $8/1000$. Injection intraveineuse de la dilution toutes les minutes. Au huitième centimètre cube, des convulsions apparaissent et l'animal meurt en trois à quatre minutes.

En résumé, la mort a été obtenue avec une quantité totale de 8 cc. de la dilution à $1/5$, correspondant à 1 cc. 6 du produit pur chez cet animal de 2 kg. 300 (soit 0 cc. 70 environ du produit par kilo de lapin).

LAPIN n° 5. — Lapin tacheté de jaune et fauve de 2 kg. 030, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Produit dilué à $1/5$ dans une solution de NaCl à $8/1000$. Injection intraveineuse de 1 cc. de la dilution toutes les minutes. Au septième centimètre cube, convulsions et mort en deux à trois minutes. La mort a été obtenue avec une dose totale de 7 cc. de la dilution à $1/5$, correspondant à 1 cc. 4 du produit pur chez cet animal de 2 kg. 030 (soit 0 cc. 70 environ du produit par kilo de lapin).

LAPIN n° 6. — Lapin blanc de 2 kg. 250, à jeun depuis vingt-quatre heures.

Produit dilué à 1/10 dans une solution de NaCl à 8/1000. Injection intraveineuse de 1 cc. de la dilution toutes les minutes. Au dix-huitième centimètre cube, convulsions et mort en deux minutes. La mort a été obtenue avec une dose totale de 18 cc. de la dilution à 1/10, correspondant à 1 cc. 8 du produit pur chez ce lapin de 2 kg. 256. (soit 0 cc. 80 du produit par kilo de lapin).

CHAPITRE VI

Étude clinique

La classification la plus simple et la plus instructive, car elle correspond à des difficultés thérapeutiques différentes, est la classification selon la forme de *plasmodium* en cause.

Après avoir parlé de l'efficacité du produit au point de vue prophylactique, nous étudierons donc le C.G. successivement dans :

Le paludisme à *plasmodium vivax*,

Le paludisme à *plasmodium malariae*,

Le paludisme à *plasmodium falciparum*,

et nous envisagerons ensuite quelques points particuliers.

Le C.G. est utilisé en Corse, en Afrique du Nord, aux Antilles, en Indochine et à Madagascar.

Il a été un peu employé en Espagne et est assez largement utilisé dans les Indes anglaises.

Nos observations sont principalement des observations tunisiennes et nous remercions vivement les Docteurs KROUCH et SCIALOM de nous avoir facilité notre travail.

EMPLOI DU C.G. DANS LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

Le C.G. semble capable de remplacer la quinine dans la prophylaxie du paludisme car, ici, encore plus que pour le traitement, **ce qui compte, c'est le gamète.**

Compte tenu des différences d'activité, le prix de revient du C.G. est inférieur à celui de la quinine et, par conséquent, bien inférieur à celui des corps de synthèse proposés à côté de lui.

Mais surtout, alors que l'emploi des dérivés de quinoléine ou d'acridine est impossible si les sujets ne peuvent bénéficier d'une surveillance médicale constante, l'utilisation du C.G. n'autorise aucune crainte à ce point de vue, et de là découle tout son intérêt prophylactique.

M. Maurice KROUCH, de *Grombalia* (Tunisie), doit présenter un important mémoire sur la question et nous nous contenterons d'indiquer quelques chiffres qu'il a bien voulu nous communiquer concernant l'action du produit en prises buccales très faibles et discontinues.

Voici, en effet, une expérience montrant bien la différence de la quinine et du C.G. au point de vue préventif, puisque six dragées de C.G. ont donné le même résultat que vingt cachets de 0 gr. 50 de quinine; ce qui est très important, ne serait-ce qu'au point de vue économique :

Un premier groupe de quarante-deux sujets, dont six avaient encore au départ des parasites dans le sang (trois *vivax*, trois *falciparum*), reçurent pendant trois jours une dragée de C.G. chaque matin; puis, après dix jours de repos, de nouveau trois dragées en trois jours.

Les six cas positifs furent guéris et deux atteintes de paludisme à *vivax* furent notées.

Un second groupe de quarante-et-une personnes, dont cinq avaient encore des parasites dans le sang au départ, pendant le même temps (7 à 27 septembre 1933), reçurent *chaque jour* un cachet de quinine à 0 gr. 50, soit vingt cachets.

Les cinq cas positifs furent guéris et deux atteintes de paludisme (un *vivax*, un *falciparum*) furent notées.

Donc, à cette première question : *Quelle est la dose de C.G. équivalente au point de vue prophylactique à une dose déterminée de quinine ?* on peut répondre par l'équation :

Six dragées de C.G. à 0 gr. 30 = 20 cachets de quinine à 0 gr. 50.

On conçoit qu'avec des doses un peu supérieures de C.G. on puisse empêcher toute infection ou réinfection et assurer au mieux la prophylaxie du paludisme.

La réponse à cette deuxième question est d'ailleurs donnée par l'unanimité des expérimentateurs *qui n'ont jamais rencontré de manifestations malariques chez des sujets prenant chaque jour un comprimé de C.G.* ou même, pour certains, n'en prenant qu'un tous les deux jours.

PALUDISME A « PLASMODIUM VIVAX »

Comme on le sait, le *plasmodium vivax* est l'agent de la fièvre tierce. L'infestation par le sang a généralement lieu pendant l'été ou l'automne, les rechutes se produisant en hiver ou au printemps.

Le paludisme d'invasion est souvent capricieux dans son aspect, pouvant ne présenter qu'un seul accès fébrile ou, au contraire, se traduisant par un état fébrile de quelques jours sans horaire bien spécial.

Le paludisme de rechute, — celui qu'on rencontre habituellement, — au contraire, a une régularité dans le temps et dans la succession des stades tout à fait nette.

Ce paludisme réagit assez bien à la quinine, mais celle-ci n'empêche généralement pas les rechutes.

L'emploi du C.G. a donné des résultats qui peuvent se résumer par le tableau suivant :

— Chute de la température immédiate (le deuxième ou troisième jour, avec les dérivés de quinoléine courants, pour SIOLI et MUHLENS);

— Disparition des schizontes en vingt-quatre à trente heures (deux à cinq jours, avec les dérivés de quinoléine courants, pour RÖEHL, pour MUHLENS et pour Fr. DE MELLO);

— Disparition des gamètes en un à trois jours (deux à six jours pour les dérivés de quinoléine courants);

— Notable diminution de la splénomégalie en dix-douze jours;

— Absence à peu près absolue de rechutes (10 p. 100 avec les dérivés de quinoléine courants).

Voici quelques observations :

OBSERVATION 1.

G..., 28 ans. Fièvre tierce bénigne, d'allure classique et typique avec accès réguliers. On donne les comprimés de C.G. selon la posologie habituelle : trois séries, d'une semaine chaque, à quatre comprimés par jour, en deux prises.

Les accès ne se reproduisent pas, l'anémie cesse, l'appétit revient amenant une reprise de poids, et après un mois de traitement, le malade est transformé. Le *vivax* avait disparu dès le premier examen, fait le septième jour.

OBSERVATION 2.

E..., 22 ans. Présente des accès typiques dans lesquels la température atteint 40°5. On commence le traitement le 6 avril 1933. Le malade reçoit deux séries de sept injections, la première étant faite en plein accès.

L'accès cesse immédiatement et la température reste à 37°.

Le troisième jour, on ne retrouve plus le *vivax* et les examens ultérieurs resteront négatifs.

OBSERVATION 3.

G. D..., 27 ans. Présente des accès typiques de tierce bénigne avec nombreux *plasmodium vivax*. Un traitement à base de quinine n'avait donné que des résultats partiels : on fait une seule série de sept injections qui font cesser les accès, disparaître le *vivax*, diminuer considérablement la splénomégalie.

OBSERVATION 4.

J. O..., 32 ans. Accès typiques de paludisme chez le sujet de 32 ans, peu résistant, prenant irrégulièrement sa quinine (troubles digestifs). En est à son troisième accès depuis une semaine et présente du *plasmodium vivax* à l'examen sur lame. Ce malade a pris tous les jours, depuis cinq jours, 0,75 à 1,25 de quinine qui n'a pas eu grande action sur ses accès.

Nous le voyons le lendemain de son troisième accès et pensons au C.G. injectable pour ne pas employer la voie gastrique.

Nous lui faisons donc une injection le matin et une le soir.

Il n'y a plus de nouvel accès.

Nous continuons jusqu'à la fin de la semaine une injection tous les deux jours. Ces injections sont bien supportées et indolores, les accès ont cessé; par deux fois les constatations hématologiques sont négatives.

OBSERVATION 5.

A. F... Paludisme de rechute à *plasmodium vivax* typique avec une splénomégalie considérable. La quinine calme les accès (ou plutôt en diminue l'intensité), mais le *vivax* persiste désespérément à des examens successifs faits de semaine en semaine. On fait quatorze injections de C.G. en deux séries de sept jours séparées par quatre jours de repos; à la fin de la première semaine, le *plasmodium* a disparu, et à divers examens refaits pendant huit mois, la stérilisation persiste.

OBSERVATION 6.

J. D..., 39 ans. Ce malade, en septembre, présente sa rechute annuelle à *plasmodium vivax*; on lui conseille le C.G. en dragées, que le malade prend en deux séries d'une semaine; les accès cessent et le *plasmodium* disparaît en trois jours.

PALUDISME A « PLASMODIUM MALARIÆ »

On sait que le paludisme à *plasmodium malariae*, agent de la fièvre quarte, est rare. Nous n'avons pas eu l'occasion d'en suivre beaucoup; dans les trois cas suivants, les résultats ont été vraiment très nets et plus rapidement obtenus qu'avec la quinine.

OBSERVATION 7.

M. R. L..., 33 ans. Paludisme d'invasion à *plasmodium malariae* à accès bien réguliers comme dans un paludisme de rechute. On commence le traitement par le C.G. en dragées selon les règles habituelles. En quatre jours le *plasmodium* a disparu, les accès ne se sont pas reproduits et l'état général est complètement transformé.

OBSERVATION 8.

O. R... Tunisien^e de 28 ans; ayant été infecté en Algérie et présentant actuellement un paludisme d'hiver à type quarte avec présence de *plasmodium malariae*.

Le traitement par les dragées est institué et les accès sont rapidement enrayés; le premier examen fait une semaine après le début du traitement est négatif. Revu quatre mois après (ayant pris en tout 110 comprimés en trois séries le premier mois, puis par prises irrégulières les trois mois suivants), le malade n'a pas eu de nouvel accès et il n'y a pas de parasites à des examens successifs.

OBSERVATION 9.

Homme de 40 ans, arrivé depuis deux mois et demi en Tunisie, présente un malaise peu défini avec céphalée et courbature et présence de *plasmodium malariae*. Bientôt la fièvre apparaît et atteint 39°2, lorsque nous le voyons.

Suspectant un paludisme d'invasion, nous faisons 5 cc. de C.G. le soir. Le lendemain, le sujet est transformé, la fièvre est à peu près tombée (37°8); nous refaisons 5 cc. de C.G. intramusculaire et le revoyons tout à fait guéri le soir avec un excellent état général. Un examen de sang fait à ce moment ne montre plus de parasite.

PALUDISME A « PLASMODIUM FALCIPARUM »

Nous nous sommes surtout attachés à l'étude du C.G. dans les cas de paludisme à *falciparum*, car ce sont les plus graves et ceux vis-à-vis desquels la thérapeutique n'a souvent que peu de prise.

Nous verrons plus loin quelques observations; les résultats obtenus, complétés par ceux qui nous ont été communiqués par d'autres expérimentateurs, permettent de reconnaître au C.G. l'action suivante :

Chute de la fièvre : un à deux jours;

Disparition des schizontes : un à trois jours (l'action de la plasmoquine est nulle ou passagère selon RÖHL, MUHLERS, POLYCHRONIADES, MELLO, etc. Avec la plasmoquine composée, les schizontes disparaissent en deux à quatre jours pour MELLO);

Disparition des gamètes : deux à six jours (mêmes chiffres pour la plasmoquine);

Pourcentage de rechutes tout à fait réduit (il est, en particulier, tout à fait exceptionnel de noter la réapparition des gamètes après cessation du traitement comme cela est si souvent constaté avec les dérivés de la quinine).

Pour fixer les idées, voici quelques observations : les quatre premières sont extraites de la communication de M. Stéphan TARA (*Société de Médecine et d'Hygiène Tropicales*, octobre 1933) et concernent des cas de paludisme constatés dans l'île de Saint-Barthélemy, dépendance de la Guadeloupe (*le C.G. y est désigné sous le nom de son principal composant : la dihydroquinamine*). Dans cette communication, l'auteur constate, d'ailleurs, que le produit ne lui « a jamais donné d'échec » et qu'il paraît être « spécifique du paludisme tropical ».

OBSERVATION 10.

L. T..., blanc, 23 ans, commerçant. Fait de fréquents déplacements en Guadeloupe, a déjà eu à plusieurs reprises des accès de « fièvre de Guadeloupe » qu'il a soignés à l'aide de tisanes diverses, de médicaments recommandés dans les journaux politiques, ou plus simplement de quinine. Est rentré de Guadeloupe il y a trois jours.

Malgré une dose journalière de 1 gr. 50 de quinine, ce malade présente depuis trois jours, aux environs de quatre heures du soir, un accès type : frisson, chaleur, sueurs, céphalées violentes persistant très longtemps après l'accès. Nous sommes appelé le quatrième jour et nous arrivons auprès du malade au moment où le frisson débute. Nous prescrivons : purgatif salin, diète hydrique, goutte-à-goutte rectal. Nous faisons une lame (coloration de Laveran), nous ne trouvons pas un seul globule rouge parasité, mais quelques rares corps en croissant.

Le lendemain, nous voyons le malade à la même heure que la veille, aux environs de cinq heures, accès avorté, frissons légers, rougeurs de la face, pas de sueurs, pas de céphalées; température prise après le frisson, 38°2 : 10 cc. intramusculaires de *dihydroquinamine*, goutte-à-goutte rectal, lait écrémé.

Le troisième jour, le malade se sent très bien et nous fait avertir de ne pas avoir à nous déplacer. Il se présente à notre cabinet deux jours après, amaigri et pâle, mais malgré qu'il ait parcouru trois kilomètres à pied, il dit ne pas se sentir fatigué. Il vient, dit-il, « prendre » des piqûres pour ne plus avoir de « fièvre de Guadeloupe ».

Examen général : pas de subictère, foie notablement augmenté de volume, rate très perceptible, estomac dilaté, poumons normaux. Le second bruit cardiaque est plus marqué avec un timbre métallique. Tension 16/12. Les urines légèrement foncées présentent un très léger nuage d'albumine, mais ne donnent pas la réaction de Gmelin. Nous faisons plusieurs lames. Examen absolument négatif.

Pendant vingt jours, injection tous les deux jours de 5 cc. de *dihydroquinamine*. Régime lacto-végétarien. Nous n'entendons plus parler du malade les injections terminées.

Ce même individu vient d'être revu il y a peu de temps. A eu encore quelques accès de fièvre. Rien à signaler à l'examen

somatique. Foie toujours gros, rate à peine perceptible, même timbre cardiaque. Tension 15/10, rien aux urines. Régime lacto-végétarien. Il reçoit dix injections de 5 cc. de dihydroquinamine.

OBSERVATION 11.

P. Z..., noir, 32 ans, marin. Fait de fréquents voyages dans toutes les îles des petites Antilles. A été fortement intempérant il y a quelques années, ne boit plus depuis deux ans. Rentré de voyage, il y a cinq jours, s'est alité dès son arrivée. A eu tous les jours de fortes (?) poussées de fièvre, vomit toute nourriture, diarrhée.

Appelé au sixième jour, nous trouvons un malade complètement asthénique, prostré, répondant à peine à nos questions. Température 39°9, langue « rôtie », ventre ballonné, foie petit, haut situé sous les fausses-côtes, rate volumineuse. Cœur et poumons normaux, pas de subictère, urines acajou sans albumine et sans pigments biliaries, vomissements alimentaires et quelquefois bilieux, inappétence absolue. Nous faisons plusieurs lames : globules rouges parasités par des schizontes annulaires.

Traitement : 10 cc. intramusculaires de *dihydroquinamine*, purgatif salin, diète lactée; nous ordonnons 10 cc. de *dihydroquinamine* en lavement journalier.

Ce malade habitant le sommet d'une colline très escarpée, d'accès particulièrement difficile et horriblement pénible sous la chaleur des tropiques, nous ne le revoyons que cinq jours après. Le traitement institué n'a pas été suivi, des essais intempestifs d'alimentation ont aggravé la situation. Température le matin au petit jour, 39°6, « état typhique ». Injection de 10 cc. de camphre soluble. Nous exigeons le transport immédiat à la ville. A l'arrivée, examen somatique sans changements, température 40°2; 10 cc. intramusculaires de *dihydroquinamine*, goutte-à-goutte rectal, diète hydrique.

Le lendemain soir, température 39°6, les vomissements ont été moins fréquents et moins abondants. Un lavage d'estomac ramène un liquide roux verdâtre à odeur horriblement fétide. 10 cc. de *dihydroquinamine* intramusculaires, goutte-à-goutte rectal permanent, lait écrémé.

Le troisième jour au soir, température 39°2, le malade n'a pas vomi de la journée, l'« état typhique » a disparu; urines

abondantes, claires; une selle molle normalement colorée; même traitement. Pendant les jours qui suivent, 10 cc. de *dihydroquinamine* (pendant cinq jours, soit 90 cc. au total). Température : 38°8, 38° 37°8, 37°6 le soir. Diète lactée, puis alimentation légère. Le malade se remet très vite et repart en mer dix-huit jours après son transport à la ville.

Nous le revoyons deux mois après, absolument méconnaissable : gras, teint frais, plein de force, dit-il. Un examen somatique ne révèle rien de particulier. Le foie, bien que toujours petit, est moins rétracté sous les fausses côtes. Plusieurs lames, examen *négatif*.

OBSERVATION 12.

A. C..., 20 ans, blanc. Est revenu de New-York, où habitent ses parents, depuis un mois et demi. A séjourné un mois en Guadeloupe avant d'arriver à Saint-Barthélemy. A eu une « maladie des poumons » (probablement une bronchite grippale à forme pneumonique) il y a trois ans. A contracté la syphilis il y a deux ans, en a été soigné par deux séries d'injections intraveineuses (probablement néo-salvarsan), au cours desquelles il a eu trois crises nitritoïdes, dont la dernière particulièrement sérieuse (syncope de dix minutes).

Intelligent et instruit, ce jeune homme nous fait appeler le lendemain d'un accès type : frissons, chaleur, sueurs, céphalée légère. Température le matin, 38°6. Foie à peine augmenté de volume, rate normale, ventre légèrement ballonné, un peu de météorisme intestinal. Urines moins abondantes que de coutume, rouge-acajou, sans albumine ni pigments biliaires; selles diarrhéiques, quelques vomissements alimentaires; cœur normal. Poumons : très légère congestion des bases, quelques craquements et quelques râles au sommet. Purgatif salin, lait écrémé, quinine en prises buccales. Le malade, en souvenir des crises nitritoïdes, se refuse formellement à quelque injection que ce soit.

Revu trois jours après, l'état s'est nettement aggravé. Température 38°8, langue sèche, inappétence complète, vomissements plus fréquents, quelquefois bilieux; ventre fortement ballonné, foie nettement augmenté de volume, rate normale, urines rares, acajou. Aux poumons, la congestion a gagné le sommet droit, submatité, résonance, râles bulleux sous-crépitaux, crachats muco-purulents. Nous songeons à une poussée de bacillose surajoutée et faisons plusieurs lames,

tant des crachats que du sang. Pas de globules parasités, mais de nombreux corps en croissant. Rien dans les crachats.

Le malade se refuse à nouveau à toute injection médicamenteuse. Aucun changement au traitement précédent.

Nous sommes rappelés deux jours après, c'est-à-dire le septième jour après le premier accès. Température 39°6, état typhique, vomissements de plus en plus fréquents, urines rares. Examen somatique sans changement. La congestion pulmonaire est totale à droite, sans changement à gauche; crachats muco-purulents rares et striés de filets sanguins.

Malgré les protestations du malade, 10 cc. de *dihydroquinamine*, un lavage d'estomac ramène un liquide à odeur fétide fortement teinté de bile. Goutte-à-goutte rectal permanent, diète hydrique; nous faisons asseoir le malade dans son lit.

Le lendemain matin (huitième jour), amélioration nette. Température 39°1, la langue s'est nettoyée, plus de vomissements, urines abondantes à peine teintées. L'état va s'améliorant pendant les six jours qui suivent. Température le matin : 38°9, 38°7, 39°1, 38°2, 37°8, 37°5. Depuis le septième jour, 80 cc. de *dihydroquinamine*.

Revu un mois après, le jeune homme est en parfait état. Foie et rate normaux. Léger voile au sommet droit. Plusieurs lames, examen *négatif*.

OBSERVATION 13.

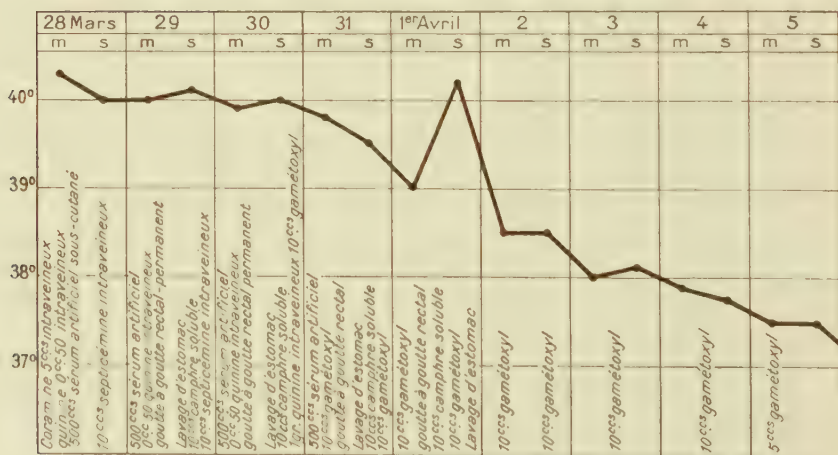
L. L..., 20 ans, blanc. A séjourné deux ans au Vénézuëla, dans une région particulièrement impaludée, réputée par la gravité des cas de paludisme. Y a présenté de nombreux accès de gravité moyenne. Y fut traité à plusieurs reprises à l'aide d'un médicament allemand, dit-il, dont il ne se souvient pas le nom. Syphilis à 19 ans, négligée. Revenu il y a un an du Vénézuëla, a fait un séjour de deux mois en Guadeloupe. Nous sommes appelés auprès de ce malade le 24 mars, six semaines après le début de la maladie, au cours de laquelle il a été soigné à l'aide d'infusions multiples et variées, de quinine, de tous les médicaments soi-disant spécifiques du paludisme. Nous nous trouvons véritablement en face d'un *mourant*. Température 40°3 le matin au petit jour. Extrémités froides, lèvres violacées.

En présence de la gravité du cas, nous exigeons le transport immédiat à la ville. Nous accompagnons le malade au cours

du trajet particulièrement pénible (dix kilomètres à pied dont cinq par de véritables sentiers de chèvres); en cours de route, deux syncopes sont jugulées par des injections de caféine et d'huile camphrée.

A l'arrivée, le malade est agonique : pouls filiforme incompressible, les pupilles ne réagissent plus à la lumière, les réflexes rotuliens sont abolis, le malade ne réagit plus aux excitations cutanées. Frictions énergiques à l'alcool, boules chaudes, injection intraveineuse, poussée très lentement, de 5 cc. de coramine. Presque aussitôt, le malade reprend connaissance.

Examen : subictère, ventre ballonné, météorisme intestinal, douleurs généralisées à la palpation du ventre, foie très gros (quatre travers de doigts en-dessous des fausses côtes), douloureux à la palpation; rate grosse et douloureuse, douleur aiguë au niveau du plexus solaire; cœur anémique (les deux bruits soufflants) avec faux pas; légère congestion des deux bases pulmonaires; vomissements presque permanents, bilieux, jaunes, jaune-verdâtres; diarrhée profuse contenant de la bile en grande quantité, urines acajou (2 gr. 50 d'albumine), réaction de Gmelin fortement positive.



La feuille de température « agrandie » indique exactement le traitement pratiqué (à partir du 30, dihydroquinamine à doses décroissantes au fur et à mesure de l'amélioration). L'état est critique les 28, 29 et 30 mars. Un lavage d'estomac, le 29, ramène un liquide roux-verdâtre horriblement fétide. A la suite de ce lavage, les vomissements bilieux diminuent notablement jusqu'au lendemain où ils cessent après un deuxième lavage ramenant de la bile presque pure.

Malgré une surveillance constante, le 1^{er} avril, le malade réussit à se procurer un fruit (pomme d'acajou) (1) qu'il mange gloutonnement; vomissements bilieux, qui cessent aussitôt après un lavage d'estomac.

Les 28, 29, 30, état typhique, langue « rôtie », urines rares (500 cc. en 24 heures); le 31, le malade va mieux, sa stupeur disparaît, la langue se dépouille, le ventre est moins ballonné quoique toujours douloureux, urines plus claires (1.200 cc.).

L'état s'améliore encore le 1^{er} avril, vomissements et diarrhée ont cessé, urines abondantes (1.800 cc.) ne contenant plus ni albumine ni pigments biliaires; le lait écrémé est toléré sans difficulté. La poussée de fièvre du soir est certainement due au fruit mangé, puisque les 2, 3, 4 et 5 le malade revient à son état normal. Les 28, 29, 30, 31 mars, syncopes fréquentes de peu de durée. Le 6, le malade est hors de danger, plus de température, le subictère a disparu, le foie plus petit déborde les fausses côtes de deux doigts et demi, rate perceptible.

(1) Remarque concernant le fruit appelé « pomme d'acajou » (anacarde). (Nous n'avons jamais lu quoi que ce soit à ce sujet, c'est pourquoi nous le signalons.)

Produit par l'*anacardium*, la pomme d'acajou est un fruit de saveur très ordinaire. Mis à macérer dans du rhum blanc ou de l'alcool, on obtient, par addition de sucre, une liqueur fort savoureuse mais particulièrement énivrante (deux verres à liqueur produisant une « gaieté » fort marquée). L'amande, contenue dans une coque sécrétant à la coupe un liquide vésicant, jouit, une fois grillée, de propriétés aphrodisiaques très nettes. Enfin, la feuille jeune et fraîche sert à faire une plaisanterie à laquelle échappent peu d'Européens arrivant aux Antilles. Un liquide alcoolique (rhum, vin, bière) bu dans un verre sur les bords duquel on a frotté légèrement une feuille d'*anacardium* provoque inmanquablement une ivresse manifeste. Victime nous-même de cette plaisanterie, mais malgré tout sceptique, nous avons bu intentionnellement un verre de vin blanc, ayant préalablement frotté les bords du verre avec une feuille d'*anacardium*. Une demi-heure après nous étions complètement ivre, au point de ne pouvoir analyser nos sensations. Nous avons senti l'ivresse nous prendre brutalement. Quatre heures après, l'ivresse cessait sans transition. Poussant l'expérience plus avant et pensant que le principe toxique s'absorbait par les muqueuses buccales, nous avons bu le liquide alcoolique au chalumeau. Le résultat fut exactement semblable. Enfin, nous avons répété l'expérience en remplaçant le liquide alcoolique par de l'eau pure. L'absorption de cette eau, en buvant au verre ou au chalumeau, ne fut suivie d'aucun effet. La feuille fraîche seule jouit de ces propriétés. Une feuille simplement flétrie n'a aucune action.

Absolument apyrétique les jours suivants, nous considérons la maladie terminée le 12 avril et prescrivons une médication tonique.

Revu le 30 avril, le malade a notablement engraisé, mange, travaille. Un examen microscopique du sang fut pratiqué deux fois par jour, du 28 mars au 5 avril.

Une seule fois, le 1^{er} avril au soir, nous avons trouvé des corps en croissant.

On voit que, même dans des cas de *biliéuses* ou d'*accès pernicieux*, l'emploi du C.G. transforme rapidement l'état du malade et apparaît comme le médicament le plus intéressant des paludismes graves.

A des degrés divers, les observations suivantes le confirment :

OBSERVATION 14.

Sujet présentant une *fièvre rémittente* avec phénomènes gastro-hépatiques sérieux, anémie intense. Ce malade a des vomissements fréquents avec des crampes douloureuses, de l'anadipsie, de l'anxiété et de la dyspnée; la voix est éteinte, le faciès livide. Il n'y a pas de frissons. La température est de 38°2 et l'on trouve du *falciparum*.

On institue un traitement par les injections intramusculaires de C.G. (deux par jour). Dès la première injection, il y a une réaction vive avec réchauffement, puis sous l'action du traitement, la sécrétion urinaire augmente, les vomissements et la dyspnée s'atténuent, l'état général s'améliore considérablement.

Le quatrième jour, les corps en croissant avaient disparu.

OBSERVATION 15.

Tierce maligne à accès subintrant avec fièvre à 40° et grosse atteinte de l'état général. On fait une injection intramusculaire de C.G. Trois heures après, la température est à 38°, et les injections sont continuées au rythme habituel.

Les schizontes de *plasmodium præcox* disparaurent à la deuxième injection et les gamètes après la quatrième.

OBSERVATION 16.

La jeune D. C..., âgée de 15 ans, 42 kilos, paludéenne depuis l'âge de 7 ans, habite Constantine, vient en France en juillet 1933, et a encore un accès au débarquement à Marseille.

On administre de la quinine.

Depuis le 12 juillet à Paris, malgré la quinine journalière administrée à la dose de 0,40, l'enfant présente des accès *quotidiens*. Une augmentation de la dose quininique est sans influence sur la fièvre.

Le 28 juillet, la malade est examinée à l'Hôpital des Enfants Assistés, à Paris. On trouve un très mauvais état général, l'enfant est amaigrie, sa rate est nettement percevable.

L'examen du sang montre :

Globules rouges	4.450.000
— blancs	8.600
Valeur globulaire	0.87

La formule sanguine est :

Lymphocytes	12 p. 100
Moyens mono.	26 —
Grands mono.	1 —
Poly. neutr.	57 —
— éosin.	0 —
Monocytes	4 —

Après coloration de Laveran : nombreux gamètes.

Le syndrome se complique d'une inappétence de plus en plus marquée.

L'administration de vins fortifiants à base de quinquina et gentiane ne modifie pas le tableau clinique.

Le 16 août, on administre 5 cc. de C. G.

Le 18 août, nouvelle piqûre.

Dès la première piqûre plus d'accès, mais grande lassitude.

Trois heures après la deuxième piqûre, vomissements très peu alimentaires, liquides, légèrement bilieux; le 20 août, troisième piqûre; trois heures après, vomissements de bile pure en grande quantité.

Le lendemain, la radioscopie de l'estomac ne montre rien d'apparent au tube digestif.

Foie très douloureux, vésicule biliaire congestionnée (gros seur d'une prune).

On continue le traitement par le C.G. Les accès ne réapparaissent plus, les gamètes ont disparu et la petite malade est véritablement transformée. Deux mois après la cessation de la série, la malade est revenue à Constantine; il n'y a eu aucun nouvel accès, l'état général continue à être excellent.

OBSERVATION 17.

(Due à l'obligeance du Docteur A.-R. MUZUMBAR, Professeur à la Faculté de Médecine de Calcutta.)

Il s'agit d'un malade de 60 ans, amené à l'hôpital pour paludisme ancien avec nombreux corps en croissant. On commence le traitement par les comprimés de C.G. (trois à quatre par jour).

Le deuxième jour, le nombre de corps en croissant est réduit de moitié.

Le troisième jour, le sang n'en présente que de très rares.

Le septième jour, le malade quitte l'hôpital et ne présente plus aucun corps en croissant dans le sang.

OBSERVATION 18 (Calcutta).

Paludisme ancien avec fièvre continue, paroxysmes périodiques accompagnés de frissons. Hépatomégalie et splénomégalie importantes, anémie. Mauvais état digestif.

A l'examen hématologique, on trouve un nombre considérable de corps en croissant.

On traite ce malade par la quinine mais sans résultats et l'on commence le traitement par les comprimés de C.G.

Pendant deux jours, le malade prend quatre comprimés par jour : le soir du deuxième jour, la température est normale, l'appétit reprend; on continue le traitement.

Le quatrième jour, les corps en croissant ont disparu; cliniquement la transformation du malade est remarquable, sa pâleur, son asthénie disparaissent en une dizaine de jours et le malade peut partir finir sa guérison dans une région plus élevée et non infestée.

L'action du C.G. sur les formes chroniques est très précieuse car, outre l'action spécifique sur l'hématozoaire, il y a rapide transformation de l'état général (ceci sans doute sous la dépendance du dérivé arsenical). Cette qualité apparaît encore dans les deux observations suivantes .

OBSERVATION 19.

Fonctionnaire colonial de 50 ans présentant, depuis un séjour prolongé au Tchad, des troubles dyspeptiques mal définis, des maux de tête fréquents suivis d'épistaxis avec de temps en temps des poussées d'ictère.

Depuis une semaine, anasarque généralisée avec albuminurie.

Devant la difficulté du diagnostic étiologique, on fait un examen de sang qui montre du *plasmodium falciparum*.

On fait six injections de C.G. en trois jours (une le matin et une le soir). A la vingt-septième heure, il n'y a plus d'albuminurie; à la quarante-troisième heure, l'œdème est presque disparu et aucun parasite n'est plus décelable dans le sang périphérique.

OBSERVATION 20.

Sous-officier d'infanterie coloniale ayant onze ans de service aux colonies (Indochine, Guyane et Guinée) et étant profondément impaludé.

En effet, ce sujet a déjà eu, en 1928, une bilieuse hémoglobinurique et, quelques mois après, une rémittente bilieuse.

Actuellement, il est très anémié, très asthénisé, a une grosse rate, un foie sensible, de l'œdème des malléoles et des paupières.

Après neuf piqûres en vingt-six jours, ce malade est complètement changé et considérablement amélioré : il a pris sept kilos, a bien meilleur aspect et sent ses forces revenir rapidement (pas d'hématozoaire).

FORMES MIXTES

Nous ne voulons rapporter ici qu'une seule observation qui nous paraît intéressante, parce que, malgré un traitement peu énergique, l'action du C.G. a été très nette :

OBSERVATION 21.

T. R..., arabe de 22 ans, présentant des accès irréguliers depuis un mois environ, avec dans le sang des schizontes et des gamètes de *vivax* et de *falciparum*. On fait tous les deux jours une injection intramusculaire de 5 cc. de C.G., mais pendant douze jours seulement. La température qui atteignait 40°6 est à 37° le troisième jour et y restera. Les examens de sang sont, à partir de ce troisième jour et à plusieurs reprises, négatifs. La rate est redevenue à peu près normale, le malade a gagné près d'un kilo.

C.G. ET GROSSESSE

Il peut être intéressant de connaître l'influence du traitement chez les femmes enceintes atteintes de paludisme. Nous avons recueilli à Tunis l'observation suivante :

OBSERVATION 22. (Docteur SCIALOM.)

Femme âgée de 37 ans, paludéenne depuis deux ans, actuellement enceinte de cinq mois environ et présentant une récurrence avec accès irréguliers et présence de *falciparum*.

Les accès sont violents, l'apyrexie n'est jamais complète, la malade se plaint de violentes céphalées. On administre le C.G. sous forme de dragées : quatre par jour en deux prises, selon l'habitude.

Au deuxième jour, il y a atténuation de la température, les accès sont avortés; au quatrième jour, tout est rentré dans l'ordre.

La malade suit son traitement pendant un mois, il n'y a rien à noter du côté de l'utérus.

Revue deux mois après, il n'y a eu aucun nouvel accès; la grossesse continue son cours.

PALUDISME DE L'ENFANT

Nous avons déjà vu (Obs. 16) l'action du C.G. dans un paludisme chez une jeune fille de 15 ans. Chez des enfants plus jeunes, l'action est aussi intéressante, comme le montrent les observations suivantes :

OBSERVATION 23.

(Extraite de la communication de M. S. TARA.)

E. M., 5 ans, blanche pure sans aucun mélange. Antécédents héréditaires : père et mère cousins au quatrième degré. Antécédents personnels : enfant bien portante quoique légèrement anémique jusqu'à ce jour; a présenté à deux ou trois reprises de l'inappétence, de la diarrhée et des selles légèrement sanguinolentes, sans fièvre.

Le père, commerçant, est rentré d'un voyage en Guadeloupe il y a une dizaine de jours, un peu fatigué et a eu, pendant plusieurs jours, une fièvre légère à laquelle il n'a pas prêté attention.

L'enfant a eu la nuit précédente une forte fièvre avec frissons, sueurs, cauchemars et quelques rares vomissements. Nous trouvons la petite malade absolument prostrée, température 37°6, foie normal, rate à peine perceptible, météorisme abdominal. L'enfant refuse tout autre liquide que de l'eau. Purgatif salin, un gramme de chlorhydrate de quinine en quatre prises. Le lendemain, état stationnaire, l'enfant ne s'alimente pas. Deux injections de 0,25 de quinine-urétane. Nous sommes rappelé le soir, l'enfant vient d'avoir un vomissement bilieux particulièrement abondant. Elle est absolument prostrée, langue sèche, teinte subictérique des conjonctives, température 39°9. Lavement évacuateur, puis 250 cc. de sérum en goutte-en-goutte rectal, puis une ampoule de *dihydroquinamine* en lavement dans 25 cc. d'eau bouillie.

Le lendemain matin, le tableau est tout autre. Température 37°9, le vomissement bilieux ne s'est pas reproduit, le subictère

semble en régression, langue sale mais humide, une selle légèrement diarrhéique; l'enfant est gaie et demande à se lever. Deux lavements de 25 cc. d'eau bouillie avec chacun une ampoule de *dihydroquinamine*. Le soir, température 37°8, l'enfant réclame à manger avec ténacité.

Outre l'action sur le paludisme, nous avons constaté le fait suivant : Environ une heure après le deuxième lavement médicamenteux, la petite malade a eu une selle diarrhéique abondante contenant une énorme quantité d'anneaux blancs. Anneaux à pores génitaux médians. Une recherche attentive nous fait retrouver la tête; ses deux ventouses allongées permettent de reconnaître un botriocéphale.

Le quatrième jour, l'enfant paraît absolument normale, le subictère a disparu, 37°2 le matin, 37°4 le soir.

Par prudence, nous faisons administrer encore deux ampoules de *dihydroquinamine* en lavement.

Revue huit jours après, l'enfant est complètement guérie et a repris sa vie coutumière.

OBSERVATION 24.

(Extraite de la communication de M. S. TARA.)

P. G..., 3 ans, métis foncé. Pas d'antécédents personnels à noter. C'est le fils d'un alcoolique avéré. [Son père, marin, est revenu des îles américaines voisines il y a quelques jours présentant un état subfébrile, état causé, dit-il, par le mauvais alcool bu chez les Américains (*sic*)].

Nous sommes appelé auprès d'un petit malade absolument prostré, ayant de la fièvre depuis trois jours, vomissant, ne s'alimentant pas. Teinte subictérique des conjonctives et des muqueuses, ventre ballonné, météorisme intestinal, foie augmenté de volume, rate à peine perceptible à la palpation, diarrhée, urines rares acajou, température le soir 39°7. Traitement : purgatif salin, diète lactée (lait écrémé), lavement glucosé, température le soir 39°9.

Le troisième jour, les symptômes n'ont pas sensiblement varié. Au cours de l'examen, l'enfant a un vomissement bilieux très abondant. Ces vomissements se répètent deux fois dans la journée avec les mêmes caractères. Température le soir 40°1. Le diagnostic nous paraissant absolument certain, nous faisons administrer, après un lavement évacuateur, deux

ampoules de *dihydroquinamine* dans 125 cc. d'eau bouillie. Dans la nuit qui suit, l'enfant repose bien, sans cauchemar; le lendemain matin, température 38°1; la langue qui, les jours précédents, était « rôtie », est humide et en partie nettoyée; le subictère persiste, les urines sont moins foncées et les vomissements ont disparu. Nous faisons administrer à nouveau deux ampoules de *dihydroquinamine* en lavement. Le soir, température 38°2. L'enfant est nettement mieux.

Mais ici encore nous constatons une action sur les parasites intestinaux; en effet, deux heures après le lavement médicamenteux, il a rendu, dans une selle molle, trois ascaris, dont l'un mesure 23 centimètres. Les jours suivants, la température baisse et redevient normale. Tous les symptômes s'atténuent et disparaissent.

OBSERVATION 25.

T. G..., 4 ans, présentant un paludisme à *plasmodium vivax*; on le traite par les dragées de C.G. : une demi-dragée le matin, une demie le soir pendant une semaine; deux jours de repos; nouvelle semaine; nouveau repos, et troisième série d'une semaine.

Revu après la première semaine, les accès et les parasites ont disparu, l'appétit revient, il n'y a pas de récurrence, les examens hématologiques restent négatifs.

OBSERVATION 26.

L. X..., 11 ans, fils de colonial actuellement à Paris et qui, après un an de guérison apparente, présente de nouveaux accès de paludisme à rythmée tierce et avec *plasmodium vivax*. En plus de sa fièvre (peu élevée d'ailleurs : 38°4), troubles intestinaux, douleurs hépatiques et spléniques, grosse rate. Anorexie complète. Déshydratation.

On suit la même posologie que ci-dessus.

Dès le deuxième jour, la fièvre est calmée et l'on peut réaligner l'enfant, qui ira de mieux en mieux chaque jour malgré la persistance d'une diarrhée qui n'empêche pas le retour des forces.

OBSERVATION 27.

B. T..., 8 ans et demi. Paludisme à accès irréguliers à *plasmodium vivax*. On fait le traitement type, à trois séries d'une semaine avec deux comprimés par jour.

Accès et parasites disparus à la fin de la première semaine (première visite).

OBSERVATION 28.

P. D..., 9 ans. Paludisme à *plasmodium vivax* à accès réguliers. Même traitement que plus haut. Mêmes résultats. Pas de rechute.

Ainsi, tant pour l'adulte que pour l'enfant, le C.G. donne des résultats bien plus constants que la quinine. Il nous reste à voir comment ce traitement est toléré et à en fixer sa posologie.

TOLÉRANCE PAR L'ORGANISME

Nous avons vu que le C.G. avait, chez le lapin, une toxicité minime et que cette toxicité pouvait être comparée à celle de la quinine, donc pratiquement nulle. En effet, il n'y a jamais eu, même lorsque le produit a été employé à doses trop élevées (en particulier lorsque le C.G. fut administré à doses de 6 cc. par jour à un sujet de 42 kilos), d'accidents sérieux, et si l'on compare ce fait aux nombreux cas de mort donnés par l'emploi de la plasmoquine par exemple, ceci a une grosse valeur.

Mais s'il n'y a pas eu d'accidents *majeurs*, y en a-t-il eu de *mineurs* ?

On sait que dans l'utilisation des corps de synthèse actuellement conseillés, et que l'on emploie surtout par voie buccale, on note très souvent une série d'incidents tels que nausées, gastralgies, cyanose ou hémoglobinurie. Avec le C.G. il faut distinguer selon le mode d'administration.

C.G. en comprimés.

Il n'y a pratiquement aucun incident, à la réserve de quelques rares phénomènes digestifs (comparables à ceux que donne la simple quinine), chez des individus fragiles. Comme l'ont remarqué plusieurs expérimentateurs, ces nausées, lorsqu'elles sont rencontrées, sont proportionnelles à la gravité du paludisme et semblent bien plus liées à celui-ci qu'à la thérapeutique. Signalons que quelques comprimés de fabrication ancienne, et conservés longtemps dans des locaux à température élevée, se délitait mal dans le tube digestif et ne pouvaient ainsi avoir d'action, sauf si l'on prenait le soin de les fragmenter. D'ailleurs, les dragées actuelles échappent à ce reproche.

C.G. injectable.

Cette forme doit être réservée aux cas graves : lorsque la voie gastrique n'est pas possible; nous y avons insisté, au cours de ce travail, peut-être plus qu'il n'aurait fallu, mais c'est parce que nous avons surtout retenu, dans notre expérimentation, les cas sérieux et que, au point de vue « expérimental », l'injection faite par le médecin présente, tant pour la régularité d'administration que pour l'exactitude des doses, un avantage incontestable.

D'une manière générale, ces injections furent bien supportées; il ne faut pas oublier qu'il y a 0 gr. 35 de quinine par ampoule et qu'il peut y avoir quelques douleurs locales, moindres évidemment que si la dose de quinine injectée était la dose habituelle.

Quelques séries s'accompagnèrent de vomissements, parfois même de vertiges avec tachycardie qui, sans être d'aucune gravité, gênaient l'application du traitement. Etant donné que d'autres séries du même produit n'entraînaient aucun ennui, nous avons pensé qu'on pouvait trouver la cause de ces incidents. Il semble bien que ceux-ci soient sous la dépendance de l'état de plus ou moins grande pureté de la quinine qui sert à préparer la dihydroquinamine. En effet, la « quinine chimiquement pure », vendue par les producteurs de quinine, contient parfois encore, — à doses infimes, — des impuretés, et celles-ci ayant été éliminées par une nouvelle purification, particulièrement poussée, les inconvénients plus haut signalés diminuèrent considérablement.

On peut donc dire, en résumé, qu'à l'heure actuelle les incidents constatables parfois avec le C.G. sont *ou bien* dus au seul paludisme et ils auraient sans doute été plus importants sans le traitement, *ou bien* si l'on note qu'ils sont directement en rapport avec le traitement ils sont dus à un « conflit thérapeutique » comparable à ceux que l'on rencontre dans la chimiothérapie de la syphilis (hépatos-récidives, biotropisme de MILIAN, etc.). La démonstration de cette dernière hypothèse étant fournie par le fait que lesdits incidents cessent au fur et à mesure que le trai-

tement est continué et que le paludisme s'améliore, ce qui ne serait pas le cas d'accidents toxiques s'augmentant par accumulation.

D'ailleurs, il s'agit toujours de troubles rares et peu sérieux qui ne sauraient être comparés avec ceux de certains autres corps de synthèse ni empêcher de recourir à cette arme vraiment si efficace.

INDICATIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

INDICATIONS

L'indication du C.G. est évidemment le paludisme sous tous ses aspects et quelle que soit la forme de plasmodie en cause.

Au point de vue prophylactique, le C.G. est appelé à prendre une place très importante du fait de son action vis-à-vis des gamètes, puisque si le moustique ne peut, en piquant un paludéen, absorber de gamètes, il ne sera pas dangereux (les schizontes étant incapables de continuer le cycle). Par sa double action : schizonticide et gamétocide, le C.G. a donc une valeur préventive nettement supérieure à celle de la quinine, d'autant que l'action de celle-ci sur le *falciparum* est à peu près nulle. Sous un angle différent, l'emploi du C.G. est également intéressant dans la prophylaxie du paludisme. On sait que les producteurs de quinine, dans un but financier, limitent le nombre des arbres à quinquina. Comme le remarquait encore tout dernièrement M. Marcel LÉGER (*Presse Médicale*, 13 décembre 1933), il y a un *problème économique de la quinine* :

« Pourquoi faut-il chercher, sans abandonner la quinine, d'autres médicaments capables, eux aussi, de détruire dans l'organisme infecté les hématozoaires de LAVERAN ?

« 1° Les arbres à quinquina sont rares, relativement, et les besoins réels en quinine (1.387.411 kilos par an, d'après l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations) dépassent de beaucoup la production mondiale actuelle.

« 2° La presque totalité de la quinine dans le monde (95 p. 100) est détenue par les Indes néerlandaises. Il y a là un véritable *barrage économique* qui ne permet pas l'abais-

sement suffisant des prix et peut devenir, dans certains cas, dangereux. »

Il est donc précieux de posséder un produit qui, pour des résultats égaux ou supérieurs en matière de prophylaxie, demande moins de quinine et (compte tenu des rapports d'activité) coûte moins cher que celle-ci. (Le fait que ce produit est préparé en France permet, d'autre part, de n'avoir pas crainte d'en être privés.)

Au point de vue curatif. — Les indications du C.G. sont fort simples, puisque sa polyvalence lui donne la possibilité d'agir dans le paludisme à *falciparum* aussi bien que dans celui à *vivax* ou à *malariae* et même (et surtout) si l'on trouve de nombreux gamètes.

On sait que la bilieuse hémoglobinurique est, par beaucoup, considérée comme une manifestation de l'infection à hématozoaires, mais que la quinine déclenche souvent des accidents graves. Le C.G., manié prudemment, peut au contraire être employé, sa faible dose de quinine comparée à son activité ne gênant pas son action.

REMARQUE PARTICULIÈRE

Nous avons vu que le C.G. pouvait être employé chez l'enfant et donnait les meilleurs résultats; signalons à ce sujet les deux observations de TARA où, après un lavement de C.G., les enfants rejetèrent un parasite intestinal (*botriocéphale* et *ascaris*). Nous n'avons aucune expérience de la question, mais celle-ci mériterait une étude systématique qui peut-être reconnaîtrait là une nouvelle et inattendue indication du complexe qui nous occupe.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

C.G. en comprimés.

C'est la forme la plus courante et la plus pratique pour l'emploi du complexe. On donne les comprimés dragéifiés au moment des repas, en les coupant en deux s'il s'agit d'enfant. Voici la posologie habituellement utilisée :

TRAITEMENT PRÉVENTIF. — Un comprimé de 0 gr. 30 par jour ou par deux jours pour les adultes.

Un demi-comprimé à 0 gr. 30 par jour ou par deux jours pour les enfants.

Bien entendu, la durée de ce traitement dépend des régions et des conditions dans lesquelles le moustique y est dangereux.

TRAITEMENT CURATIF. — Il n'est pas besoin d'attendre un intervalle d'apyrexie pour commencer le traitement et il est sage de le continuer après la guérison clinique ou hématologique. On suit souvent la posologie suivante :

Deux à quatre comprimés par jour en deux prises pendant une semaine;

Trois jours de repos;

Nouvelle série de deux à quatre comprimés par jour pendant une semaine;

Nouveau repos de trois jours;

Troisième série de deux à quatre comprimés par jour et d'une semaine;

Un mois de repos;

Série facultative, mais de sécurité, d'une semaine d'un à deux comprimés par jour.

On peut la schématiser dans ce tableau, montrant la succession de séries de dix jours comprenant sept jours de traitement et trois jours de repos :

TRAITEMENT	REPOS
—	—
14 à 28 comprimés en sept jours.....	—
—	3 jours.
14 à 28 comprimés en sept jours.....	—
—	3 jours.
14 à 28 comprimés en sept jours.....	—
—	1 mois.
7 à 14 comprimés en sept jours.....	—
Soit : deux mois de traitement.	

Ceci est un traitement déjà énergique correspondant à des cas sérieux à *falciparum* par exemple, et certains auteurs indiquent une posologie bien plus faible. M. KROUCH, à Grombalia, a obtenu les meilleurs résultats en ordonnant :

- 1 à 4 dragées par jour pendant cinq jours;
- Sept jours de repos;
- 1 à 4 dragées par jour pendant deux jours.

C.G. en ampoules.

Cette forme est très précieuse dans les accès pernicieux où il faut aller vite et fort et dans tous les cas où les vomissements empêchent de recourir à la voie buccale.

C'est essentiellement en injections intramusculaires que l'on utilise ces ampoules, mais on pourra aussi les injecter dans les veines ou les donner en lavements.

INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES. — La présence de l'uréthane rend les 0 gr. 35 de quinine contenus dans l'ampoule peu douloureux, et ce facteur ne peut entrer en ligne de compte devant la gravité des cas où l'on emploie cette voie.

C'est, bien entendu, dans la région fessière haute, au-dessus et en dehors de l'émergence du sciatique, que se fait l'injection et l'on sait que — comme pour toute injection contenant de la quinine — cette précaution doit être rigoureusement observée.

L'utilisation de cette voie ne concerne que le traitement curatif et la posologie dépend de la gravité des cas. On peut facilement utiliser une à deux ampoules par jour pendant plusieurs jours. Voici deux exemples pour fixer les idées :

Accès pernicieux :

Premier jour : Une ampoule le matin, une le soir; exceptionnellement, une troisième dans le milieu de la journée;

Deuxième à cinquième jour : Une ampoule par jour;

Sixième et septième jours : Repos;

Deuxième semaine : Une ampoule tous les deux jours ou quatre comprimés par jour;

Trois jours suivants : Repos;

Troisième semaine : Une ampoule tous les deux jours ou quatre comprimés par jour.

Fièvres continues ou rémittentes :

Premier jour : Une ampoule le matin, une le soir;

Jusqu'à l'apyrexie : Une ampoule par jour;

La semaine qui suit : Une ampoule tous les deux ou trois jours ou deux à quatre comprimés par jour;

Trois jours de repos;

Semaine suivante : Une ampoule tous les deux ou trois jours ou deux à quatre comprimés par jour.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES. — Comme pour les injections de quinine, la voie veineuse doit être réservée aux accès pernicieux où il faut que le médicament soit absorbé au plus tôt. On obtiendra avec le C.G. de véritables résurrections, mais il importe, d'une manière absolue, de diluer le produit.

On injectera donc 5 à 10 cc. (une ou deux ampoules), mais après avoir eu soin de les diluer dans 10 ou 20 cc. soit de sérum physiologique à 7 p. 1.000, soit d'eau glucosée à 50 p. 100, tiédies à 38°. Ceci fait, on injectera au rythme d'un centimètre cube par minute.

Il faudra donc mettre quinze minutes pour injecter une ampoule de C.G., et trente minutes si la gravité du cas a obligé à injecter deux ampoules.

Avec ces précautions, la voie veineuse ne présente aucun danger et donne des résultats impressionnants. (La posologie est semblable à celle du C.G. employé par voie musculaire : seule la rapidité d'absorption change.)

VOIE RECTALE. — Lorsqu'il y a des vomissements ou un état saburral prononcé, ou encore lorsqu'il s'agit d'un enfant, la voie rectale rend des services appréciés. La posologie est la même que pour le C.G. employé par voie musculaire. On procédera ainsi :

- 1° Vider le rectum par un lavement simple;
- 2° Verser une ampoule de 5 cc. dans 50 cc. d'eau tiède, y ajouter 5 à 10 gouttes de laudanum de Sydenham;
- 3° Injecter la solution ainsi obtenue à l'aide d'une poire en caoutchouc.

La posologie du C.G. chez l'enfant.

L'enfant tolère très bien le produit et on l'utilisera de la même manière que chez l'adulte : *per os*, en injections ou en lavements en appliquant la règle ci-dessous :

De 0 à 5 ans :	diviser les doses conseillées pour l'adulte par 4.	
De 5 à 10 ans :	—	3.
De 10 à 15 ans :	—	2.

Au-dessus de 15 ans : mêmes doses que chez l'adulte.

Intervalles de repos pour permettre l'élimination du produit.

Nous avons vu qu'il était bon de laisser quelques jours de repos entre chaque série du traitement. Le C.G. s'éliminant régulièrement et étant peu toxique, ces intervalles, tout en ayant leur utilité, ne sont pas obligatoires et ce n'est que lorsque l'action thérapeutique se sera bien amorcée qu'on les instituera.

— S'il s'agit d'un paludisme grave (accès pernicieux, paludisme d'invasion, fièvres rémittentes, bilieuse), on ne cessera l'administration du C.G. qu'une semaine après l'apyrexie pour la reprendre après deux à cinq jours de repos.

— S'il s'agit d'un paludisme où l'on obtient très rapidement la cessation des accès ou d'un paludisme sans fièvre, on conduit le traitement par périodes de dix jours, comprenant chacune sept jours de traitement et trois jours de repos.

Si donc on voulait schématiser à l'extrême la posologie du C.G., on dirait :

S'il existe des symptômes majeurs :

1° Faire un traitement d'attaque que l'on poursuivra encore une semaine après leur cessation;

2° Continuer par deux ou trois *séries* de [7 jours de traitement + 3 jours de repos];

3° Assurer la guérison par une nouvelle série de traitement d'une semaine après un mois de repos.

Si ces symptômes manquent, agir de même en supprimant le 1°.

APERÇU COMPARATIF ENTRE QUININE, DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE ET DÉRIVÉS DE LA DIHYDROQUINAMINE

Nous avons étudié en bien des endroits les différences d'activité et de toxicité entre les C.G. et les autres thérapeutiques; nous voulons nous placer ici sur le terrain économique qu'il est sage d'envisager dans la lutte contre le paludisme, puisque cette lutte est à peu près uniquement à la charge des organismes sanitaires et que le budget qui y est consacré est parfois formidable du fait du prix élevé de la quinine.

Nous avons déjà vu que M. KROUCH avait montré qu'au point de vue prophylactique, six dragées de C.G. à 0 gr. 30 avaient la même action que 10 grammes de quinine.

Au point de vue curatif, si nous prenons un cas de paludisme secondaire d'intensité moyenne, nous pouvons noter les équivalences suivantes (équivalences relatives, d'ailleurs, puisque les actions des médicaments sont sensiblement différentes).

On conseille,

Avec la quinine :

Deux grammes par jour pendant dix jours, puis un gramme par jour pendant deux jours par semaine, et ce pendant six mois (SPIRE et LÉGER),

Soit : 136 cachets à 0 gr. 50.

Avec les dérivés de quinoléine courants :

Trois comprimés à 0 gr. 02 pendant sept jours, puis même dose journalière pendant quatre jours par semaine, et ce pendant cinq semaines (MUHLENS),

Soit : 82 comprimés.

Avec les mêmes dérivés associés à la quinine :

Six comprimés à 0 gr. 01 par jour pendant quatorze jours, puis même dose journalière pendant quatre jours par semaine et ce pendant quatre semaines, et enfin même dose journalière pendant trois jours (SCHULEMANN et MEMMI),

Soit : 178 comprimés.

Avec le C.G. :

Trois comprimés par jour pendant trois périodes de sept jours séparées par des intervalles de repos de trois jours et une dernière période de deux comprimés par jour pendant une dernière semaine,

Soit : 75 comprimés.

CONCLUSIONS

Nous pouvons, semble-t-il, donner à cette étude les conclusions suivantes :

1° La prophylaxie collective, tout en faisant subir des reculs considérables au paludisme, ne peut prétendre en ce moment à le supprimer complètement, car les mesures prescrites ne peuvent pas toujours être appliquées avec la rigueur nécessaire; ne détruisant pas directement le parasite, elle ne peut qu'en diminuer, à des degrés variables, la diffusion et la multiplication;

2° La prophylaxie individuelle a, elle aussi, ses défaillances du fait que la quinine est parfois mal prise et que les produits antimalariques de synthèse actuels ne peuvent être donnés que sous surveillance médicale;

3° Le traitement des porteurs de germes est plus facile à faire, mais il faut remarquer — que, malgré l'arsenal thérapeutique mis à notre disposition, la quinine peut être infidèle (quino-résistances, intolérances ou comprimés mal faits), — que les arsenicaux ne semblent pas avoir une action réellement spécifique, — que la plasmoquine et les dérivés voisins n'agissent pas sur les schizontes et ont une action très minime sur les formes sexuées du *plasmodium malariae*, — que l'atébérine n'a pas d'action sur les gamètes qu'il faut cependant détruire, puisque ce sont eux qui déterminent les rechutes;

4° En cette matière, la dihydroquinamine semble pouvoir donner des succès plus certains, sa faible toxicité expérimentale lui confère une grande marge de sécurité et permet de l'employer sans crainte pour la prophylaxie individuelle.

L'efficacité est très nette et ceci même s'il s'agit du *plasmodium falciparum*, agent des formes graves.

L'emploi que nous avons fait de ce nouveau gamétocide français nous permet de lui assigner, dans l'arsenal thérapeutique, une place supérieure à celle des meilleurs antimalariques réalisés jusqu'ici.

Vu :

Le Président de la Thèse,
L. TANON.

Vu :

Le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBATUCCI. — La querelle de la quinine préventine (*Presse Médicale*, 30 avril 1932).
- ABRAMI. — Le paludisme en Macédoine et son traitement (*Société Méd. Hôp.*, mars 1917).
- ADAM. — Paludisme à la consultation des nourrissons de Dakar (*Bull. Société Path. exot.*, mars 1924).
- ALEXANDROWSKY. — Contribution à l'étude des formes torpides de la malaria par la plasmoquine (*Vie Méd.*, 10 août 1933).
- ANFREVILLE DE LA SALLE (D'). — Lutte contre le paludisme à Casablanca (*Presse Méd.*, 1^{er} janvier 1930).
- ANTONELLI (Giovanni). — La plasmochina nella cura dell' infezione malarica (*Rivista di Malariologia*, ann. VI, fasc. 2, Marzo-Aprile 1927, p. 193).
- ANTONELLI (Giovanni). — Nuovo contributo alla plasmochinoterapia dell' infezione malarica (*Rivista di Malariologia*, Maggio-Giugno 1929, fasc. 3, p. 262).
- APPOSTOLLON (M. et Mme). — Paludisme et cacodylate de soude (*Presse Méd.*, 31 août 1932).
- BAERMANN et SMITS. — Ueber Plasmochin central-hospital zu petumbukan Sumatra's ostkuste (*Geneest. tijds. voor Nederl. Indie*, 1927, n° 1).
- BARBARY. — Etude de la crise hépatique chez les paludéens, base d'un traitement de formes tenaces et graves du paludisme (Communicat. à l'Acad. de Méd., 17 décembre 1919).
- BARBER (M.-A.), W.-H.-W. KOMP et B.-M. NEWMAN. — Les petites doses de plasmoquine dans la prophylaxie antipaludique (*Revue des Progrès thérap.*, juin 1930, p. 166).
- BARNETT (T.-M.). — Blood transfusion in treatment of malarial hemoglobinuria (*U.S.V. et Bur. M. Bull.* 6, 688-691, Aug. 1930).
- BASS. — The Standard treatment for malaria. A discussion of some of its advantages (*Southern Med.*, 1921, XIV, p. 280-288).
- BASS. — The Standard treatment for malaria (*New-York Med. Journ. and Rec.*, June 20, 1923, p. 740).
- BASS (C.). — Le traitement du paludisme avec les nouveaux remèdes (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, XCV, 1930, p. 988).
- BASS (C.-C.). — Observations on the treatment of malaria with stovarsol (*South. Med. Journ.*, Birmingham, 1926, XIX, p. 381-338).
- BATIGNE. — Note sur les accidents consécutifs à l'injection de fortes doses de quinine (*Rev. internat. de Méd. et Chir.*, Paris, 1917, XXVIII, 101-103).
- BEKLEMISCHEV et MITROPHANOVA. — Sur l'école larvaire de l'*Anopheles maculipennis* mg (*Rivista di Malariologia*, août 1928, p. 464).

- BLANCHARD. — Le danger du paludisme. Les moyens de l'éviter.
- BON (G. LE). — Evolution de la matière.
- BOREL, GUÉRIN et ADVIER. — Stovarsol et paludisme (*Bull. Soc. Path. exotique*, 1927, n° 4).
- BOSTIN (Sir). — Notes eucalyptus tress and Malaria (*Agric. Il India. Calcutta*, XII).
- BOUQUET. — Que vaut la quininisation contre le paludisme? (*Monde Méd.*, 1^{er} août 1933).
- BOYCE (Sir). — F.R.S. and Malaria the effect of mosquito larvan upon drinking water (*Ann. of Tropical Med.*, Liwerpool, vol. III).
- BRAUNSTEIN (A.). — Experimentelle und klinische Grundlagen für Malaria-behandlung des Krebses (*Zeitsch. f. Krebsforsch.*, 29, 486-490, 1929).
- BRONDEN (A.). — Le traitement de la malaria par la plasmoquine (*Bruxelles Médical*, 7^e année, n°s 31-32, 5 juin 1927).
- BRONDEN (Van den). — Plasmoquine dans le paludisme (*Bruxelles Méd.*, 22 mai 1932).
- BRUMPT. — *Précis de Parasitologie*.
- CALDERON BLANCO (S.). — El tratamiento moderno del paludismo (*El Siglo Med.*, 7 juillet 1928, p. 1).
- CAMBESSÉDÈS (H.). — A propos d'une enquête sur le traitement du paludisme (*La Vie Médicale*, n° 8, 25 avril 1931, p. 415).
- CAMBESSÉDÈS. — Le paludisme. Diagnostic, prophylaxie et traitement (*Le Sud Médical et Chirurgical*, 15 février 1930, n° 21).
- CARNOT. — Conduite du traitement du paludisme (*Société Méd.*, 1925).
- CARNOT (P.) et BOLTANSKY. — Paludisme quinino et arsenico-résistant traité avec succès par l'iode-bismuthate de quinine solubilisé (280 d. FOURNEAU) (*Paris Méd.*, 14 mai 1927, n° 20, p. 472).
- CARRIEU. — De l'emploi des métaux colloïdaux électriques dans les infections fébriles (*Presse Méd.*, 21 septembre 1907).
- CASTAGNA (P.). — L'arsenicoterapia ad alte dosi nella cura dei postumi d'infezione malarica e di forme infettive in genere (*Gazz. d. Osp.*, 48, 821-826, 28 août 1927).
- CELLI. — La malaria durante el 1912 (*Ann. d'Ig. et Prof.*, 1912).
- CHABROL, CACHERA et MARTZ. — Bilieuse hémoglobinurique et tierce maligne (*Paris Méd.*, mai 1930).
- CHARRON (E.). — Chimiothérapie antipaludéenne (*Sciences et Thérapeutique*, 1^{er} nov. 1932).
- CHARRON (E.). — Essai de culture cyclique des hématozoaires (*Sciences et Thérapeutique*, 1^{er} octobre 1932).
- CHARRON (E.). — Sur un nouveau dérivé de la quinine à action gamétocide (*Société de Médecine et d'Hygiène tropicales*, 26 janvier 1933).
- CHEINISSE. — L'iode dans le traitement du paludisme rebelle à la quinine (*Presse Médicale*, Paris, 1923).
- CHEREFREDDIN. — Behandlung der Malaria mit Plasmochin (Stamboul, *Seriyat*, 1927, n° 2).
- CINGA (M.) et I. ALEXA. — Traitement de la malaria par le stovarsol (*Bull. Soc. de Pathol. exot.*, Paris, 1926, XIX, p. 180-182).
- CINGA (M.) et I. ALEXA. — Traitement de la malaria par le stovarsol (*Arch. roumaines de Path. expér. et de Microb.*, 1, 105-114, janv. 1928).

- CLAYTON LANE. — Considération critique sur le traitement de la malaria (*Chininum*, 1925, De Wittenkade, 48, Amsterdam).
- CONGRÈS DU PALUDISME A ALGER (1930).
- COPACEANU. — Malarie si Neosalvarsan (*Romania Medicala*, n° 22, 15 nov. 1927).
- COPPOLA (A.). — L'arsenico nella malaria (*Folia Med.*, Napoli, 1925, XI, p. 934-939).
- CORDES. — Death in a case of malarial fever under going treatment with plasmochin compound (Preston Hospital Cuba United Fruit Company Med. depart., 1926).
- CORDES. — Ueber den therapeutischen weit der linchonins bei Malaria Tropica (*Arch. f. Schiffs. und Tropen Hygiene*, 1924, XXVIII, p. 120).
- CORROCHANO. — Algunos casos de paludismo tratados con neosalvarsan (*Arch. de Cardial. y Hematol.*, Madrid, 1924, p. 39-54).
- COSTOS. — Tratamiento del paludismo per el salvarsan (*Rev. san. mil.*, Buenos-Aires, 1921, p. 161-176).
- COUTURAT. — Traitement du paludisme par le 710 associé ou non au quiniostovarsol (*Presse Méd.*, 1^{er} mars 1931).
- COWDRY. — Rapports quantitatifs entre les gamétocytes femelles et les gamétocytes mâles de *plasmodium Kochi* (Études cytologiques sur le paludisme) (*Arch. de l'Institut. Pasteur de Tunis*, n° 2, juin 1928, p. 147).
- DALLA PALMA. — Traitement du paludisme par la plasmoquine (*Minerva Medica*, t. I, n° 24, 16 juin 1929).
- DECOURT (Ph.). — Traitement du paludisme (*Revue Coloniale*, 15 février 1932).
- DECOURT (Ph.). — Quelques précisions sur la thérapeutique du paludisme (*Paris Médical*, n° 22, 1929).
- DECOURT (Ph.). — Le traitement du paludisme (*Revue Coloniale de Méd. et Chir.*, n° 33, 15 mars 1932).
- DECOURT (Ph.). — Traitement quininique et grossesse (*Paris Méd.*, 1^{er} juin 1929).
- DUFOUR. — Action thérapeutique de l'alun dans le paludisme pour suppléer la quinine mal tolérée (*Bull. et Mem. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 1918, 3° S. XLII, 13).
- DUMAS. — De l'action adjuvante du sulfarsénol dans deux cas de paludisme tenace (*Bull. Sec. Path. exot.*, 22, 1010-1013, 1929).
- DUMONT (P.-A.-E.). — Sur un cas de paludisme et son traitement (Thèse de Paris, 1925, Jouve et C^{ie}, édit., 15, rue Racine).
- ESCHER et VILLEQUEZ. — Paludisme et injections intraveineuses de quinine (*Presse Médicale*, 28 mars 1931).
- FISCHER. — Ueber Malariaphilaxe mit Plasmochin (*Beiheft z. a. f. Sch. und Tropen Hyg. Band.*, 1927).
- FISCHER (O.) et U. WEISE. — Ueberwirkungen und Nebenwirkungen des Plasmochins bei der Behandlung der menschlichen Malaria (*Deut. Med. Woch.*, 1927, n° 33-34).
- FLETCHER. — Quinine resistant malaria (*Lancet*, Lond., 1918, II, 432).
- FLETCHER. — Rectal injections of quinine (*Bull. Inst. med. Research. federated malay states*, Lond., 1. 24, n° 1).

- FOLEY (H.) et A. CATANEI. — Action du stovarsol dans le paludisme chronique à *plasmodium vivax* chez les enfants indigènes en Algérie (*Bull. Soc. de Pathol. exot.*, Paris, 1925, XVIII, p. 554-557).
- FOLEY (H.) et A. CATANEI. — Sur la durée de l'action du stovarsol dans le paludisme chronique des enfants indigènes en Algérie (*Bull. Soc. de Pathol. exot.*, Paris, 1926, XIX, p. 96-100).
- FOURNEAU (E.), TRÉFONEL, G. STEFANOPOULO, G. BENOIT, Mme Y. de LESTRANGE et K. MELVILLE. — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. Essais sur la malaria des canaris (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 44, mai 1930).
- FRANCESCO SERIE. — Sulla plasmochina nella cura della malaria (*Rivista di Malariaologia*, Luglio-Agosto 1929).
- FRANCISCO (De) et A. ESTAPÉ. — Nuevas adquisiciones en la terapia de la malaria (*Anales del Hospital de Sta-Cruz y San-Pablo Año III*, n° 15, Mayo 1929, p. 175).
- FREIMAN (M.). — Stovarsol in treatment of malaria (*J. Trop. Med.*, 30, 127-128, 16 mai 1927).
- FROILANO DE MELLO. — Sur l'emploi de la plasmochrome dans le traitement du paludisme (*La Presse Médicale*, 18 sept. 1929, n° 75, p. 1215).
- GAMBLE et J. CLARENCE (Philadelphia). — Failure of therapeutic malaria in treatment of leukemia (*The Journal of A.M.A.*, January 8, n° 2, 1927, Chicago).
- GARAROU (F.-G.). — Acción del stovarsol por via digestiva sobre el *plasmodium vivax* (*Bol. Inst. de Clin. quir.*, 2, 363-367, 1926).
- GRASSI. — Animali domestici e malaria (*Ann. d'Ig.*, XXXI, 1922).
- GREEN (Richard). — Treatment of malaria with dimeplasmin (*The Lancet*, June, I, 1929, p. 1137).
- GREEN. — (*Indian Med. Gazette*, 1929, n° 11).
- GREGORIS (De). — Resistance parasitaria a la acción de la quinina (*Conf. Soc. sud-am. de Hig.*, 1916, B.A., 1917, I, 423-439).
- GROS. — Le traitement préventif de l'intolérance quinique par le chlorure de calcium (*Bull. Soc. Path. exot.*, Paris, 1909, II, 269-271).
- GUÉRIN (F.), E. BOREL et M. ADVIER. — Stovarsol et paludisme (*Bull. Soc. Path. exotiq.*, XX, p. 331, avril 1927).
- GUILLINY (R.). — Traitement du paludisme (*Provence Médicale*, n° 11, 15 août 1932).
- GUTMANN. — Etude sur le paludisme au point de vue thérapeutique (*Presse Médicale*, 1917).
- GUTMANN (R.-A.). — Le traitement du paludisme (*Monde Médical*, 1924, n° 655).
- HAY (Michel). — The treatment of malaria by intravenous injections of organic arsenical compounds (*South Med.*, 1918, p. 275).
- HENRY. — Les formes torpides du paludisme (*Paris Méd.*, juin 1932).
- HÉRAN et S. GIRON. — Un cas d'anaphylaxie à la quinine chez un paludéen, intolérance absolue et urticaire, antianaphylaxie par voie gastrique, guérison (*Paris Médical*, 1917, XXIII, 161-165).
- HORTEIN. — Chimisme et histoire de la plasmochrome (*Naturwissensch.*, 26 novembre 1926, p. 1154).

- JAMOT. — Note sur des essais de quininisation préventive au Cameroun (*Bull. de Soc. de Path. exot.*, 10 juillet 1929).
- JARUSLAWSKY. — Essais comparatifs de traitement du paludisme (*Zeits. f. Aerztl. Fortbildung*, 1928, n° 15, p. 516).
- JARUSLAWSKY. — Essais comparatifs de traitement du paludisme (*Liège Médical*, 19 janvier 1930).
- JOYEUX. — *Précis de Méd. coloniale*.
- KARAMCHANDANI. — Plasmochin compositum in the treatment of malaria (*The Indian Med. Gaz.*, nov. 1929, n° 11, vol LXIV, p. 626).
- KIREEV (M.-P.). — Emploi du sulfoxylsalvarsan dans la malaria (en russe) (*Mosk. Med. Journ.*, 1925, V, 4° p., p. 34-36).
- KOMP (W.-H.-W.), M.-A. BARBER, B.-M. NEWMAN. — Les petites doses de plasmochine dans la prophylaxie antipaludique (*Revue des Progrès thérap.*, juin 1930, p. 166).
- KORCHITS. — Treatment of malaria with neosalvarsan and quinine combineous subcutaneously (*Wrach. Gaz.*, Petrograd, 1923, p. 271.)
- LATHROP. — The toxicity and general insufficiency of quinine in the treatment of malaria (Charlotte C.N., *M. J.*, 1913, LXVII, 220-225).
- LAVERAN. — *Traité des formes palustres*.
- LEEHRDIT et TIXIER. — Traitement du paludisme au Centre spécial de la III^e région (*Progrès Médical*, 1917).
- LÉGER (Marcel). — Les succédanés de la quinine dans le traitement du paludisme (*Presse Médicale*, 13 décembre 1933).
- LÉGER (Marcel). — Le paludisme, comme la syphilis, est justiciable d'un traitement continu et non de cures intermittentes d'entretien (*Archives de l'Inst. prophylactique*, janvier-mars 1933).
- LÉGER (Marcel). — Les arsénobenzènes aux colonies, leur emploi raisonné et dûment raisonné (*Bull. de la Soc. de Path. exotique*, t. XXIV, n° 5, 13 mai 1931, p. 394).
- LÉGER (Marcel). — Les succédanés de la quinine dans le traitement du paludisme (*Presse Médicale*, 13 décembre 1933).
- LE HEUK et DE LIND VAN WYNGAARDEN. — Pharmacologische untersuchungen über Plasmochin (*Klin. Woch.*, 30 avril 1927, p. 883).
- LEIPER, MANSON-BAHR. — Plasmochin and malaria (Meeting of the Section of Tropic. Diseas. and Paras. of the Roy. Soc. of Med., 2 mars 1927).
- LEITCH (J.-N.). — Treatment of malaria : isolation (*Indian Medical Gaz.*, Calcutta, nov. 1926, p. 543).
- LE ROY DES BARRES. — Paludisme et chirurgie (*Soc. de Méd. et d'Hygiène tropicales*, 23 janvier 1930).
- LOP. — Le soi-disant paludisme quinino-résistant (*Marseille Médic.*, I, 415-417, 25 mars 1932).
- LUCA (B. de). — Lo stovarsolo e lo stovarsolo sodico nella cura della malaria (*Riv. di Malariol.*, 8, 569-584, sept.-oct. 1929).
- MALLEN DE CAMPSAVY (G.). — Le paludisme à La Bourboule (*Provence Médicale*, 15 mai 1932, n° 8).

- MANNESCO et DRAGANESCO. — Influence nocive du néosalvarsan sur les sujets atteints de syphilis et de malaria (*Soc. de Biol.*, 1924, p. 707-711).
- MANSON-BAHR (P.). — The therapeutic action of plasmoquine and plasmoquine-compound in malaria (*The Lancet*, 8 sept. 1928, p. 496).
- MANSON-BAHR. — The action of plasmochin in malaria (*Proceed. of the Roy. Soc. of Medicine*, 1927, vol. 20).
- MANSON-BAHR (P.). — The action of plasmochin in malaria (*Proceed. of the Roy. Soc. of Medicine*, avril 1927, n° 6).
- MARCHOUX. — Quelques considérations sur le paludisme et son traitement (*Paris Médical*, n° 23, 4 juin 1927, p. 526-531).
- MARCHOUX (E.). — Action de l'arsenic sur le paludisme à *plasmodium vivax* (*C. R. Hebd. de l'Académie des Sc.*, Paris, 1925, CLXXX, p. 617).
- MARCHOUX (E.). — Action exclusive de l'arsenic (stovarsol) sur le paludisme à *plasmodium vivax* (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, Paris, 1925, XXXIX, p. 197-208).
- MARCHOUX (E.) et COHEN. — Le stovarsol est, contre le paludisme, au moins aussi actif que la quinine (*C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1925, XCII, p. 132).
- MARKOVITCH. — Sur la culture de l'hématozoaire du paludisme (*Paris Médical*, 23 août 1924).
- MASON. — Paludismo treated by injections of silver salvarsan (*Med. Times*, New-York, 1921, p. 256).
- MAZZA, COSSIO et ALBARRAMI. — Traitement de la malaria par les injections intraveineuses de stovarsol sodique (*La Prensa Medica Argentina*, n° 6, 1926).
- MAZZA, FORTE, N.-A. SOTTO y Carlos ARIAS ARANDA. — Nota preliminar sobre los efectos de la plasmoquina pura y plasmoquina compuesta en el paludismo (*La Prensa Med. Argent.*, n° 11, p. 446, sept. 1927).
- MEMMI (G.). — Lo stovarsolo e lo stovarsolo sodico nella cura della malaria (*Rivist. du Malariol.*, sept.-oct. 1929, p. 569).
- MEMMI et SCHULEMANN. — Sulla plasmochina derivato sintetico della chinolina, rimedio antimalarico (*Rivista di Malariologia*, n° 1, 1927).
- MIHAYLO et RADOJICIC. — Betrachtungen über die Plasmochinwirkung bei Malaria (*Beiheft z. a. f. Schiffs und Tropen Hygiene Band.*, 31, 1927).
- MONNIER. — Rapport sur le 710 et le 517 (*Bulletin de Path. exotique*, 13 mai 1931).
- MONNIER. — Action de la plasmoquine simple dans un cas de paludéen à *plasmodium præcox* (*Bull. Soc. Path. exot.*, p. 101-104, 1924).
- MORALI (A.). — Essai sur les résultats immédiats et éloignés du traitement des accès récidivants de paludisme par la cure mixte : novarsénobenzol-quinine (Thèse de Toulouse, 1917-1918, n° 2, p. 78).
- MOREAU et LAMENT. — Le novarsénobenzol dans le traitement des manifestations graves du paludisme (*Bull. et Mém. Société Médic. des Hôp. de Paris*, XLI, p. 210, 2 févr. 1917).

- MORGENROTH. — Die Therapie der Malaria durch Chinaalkaloide und ihre Theoretischengrundlagen (*Deuts. Med. Woch.*, XLIV, p. 961-965 et 988-992, 1918).
- MUHLENS. — Treatment of malaria with Plasmochin (*Deuts. Med. Woch.*, 1927, 14 janvier, p. 132).
- MUHLENS. — Plasmochin (*Naturwissenschaft.*, 26 novemb. 1926, p. 1162).
- MUHLENS. — Die behandlung der Naturlichen menschlichen Malaria infektionen mit Plasmochin (*Congresso dei Naturalisti di Dusseldorf*, Settembre 1926).
- MUHLENS (P.). — Tratamentul infectiunii lor palustre spontane la om prin Plasmochin (*Romania Medicala*, 1^{er} mai 1927, n° 9).
- MUHLENS (P.). — Erfahrungen bei der Malariabehandlung mit Plasmochin im hemburger Tropeninstitut und auf dem Balkan (*Aertzlicher Verein Hamburg*, Nov. 26; vedi *Munch. Med. Woch.*, 26, p. 2144).
- MUHLENS. — Die Plasmochinbehandlung der Malaria (*Deut. Mediz. Wochen.*, 1927, p. 45).
- MUHLENS et FISCHER. — Die behandlung der Naturlichen menschlichen Malaria mit Plasmochin (*Beiheft z. a. f. Sch. und Tropen Hyg. Band.*, 31, n° 1, 1927).
- NAUCK (E.) et C. PICADO. — Tratamiento del paludismo por la cedrina (*Rev. Med. Latino-Americana*, n° 171, Diciembre 1929, p. 380).
- NEVEU (R.). — Paludisme en Algérie (*Vie Médicale*, 25 avril 1932).
- NEVEU (R.). — Paludisme en Tunisie (*Vie Médicale*, 17 août 1932).
- NEWMAN (B.-M.), M.-A. KOMP, BARBER. — Les petites doses de plasmochine dans la prophylaxie antipaludique (*Rev. des Progrès thérapeut.*, juin 1930, p. 166).
- NUNEZ TOVAR. — Das Plasmochin und seine anwendung bei Paludismus (*El Nuevo Diario*, Caracas, 1927).
- OLIVEIRA (DE). — Da plasmochina na malaria (*Th. de Rio de Janeiro*, décembre 1927).
- OTTO FISCHER. — Sur la prophylaxie du paludisme par la plasmochine (*Rev. des Progrès therap.*, janvier 1928, p. 21).
- PAILLARD. — Traitement du paludisme (*Journ. Méd. franç.*, déc. 1917).
- PAISSEAU. — Paludisme (Traité de SERGENT).
- PAISSEAU et HUTINEL. — Traitement du paludisme (*Paris Médical*, 1919).
- PAPNASTASIOU (E.). — Nouveaux médicaments contre le paludisme (*Arch. f. Schiffs. und Tropen Hygiene*, XXXIV, 1930, p. 450).
- PASUPATI BHATTACHARYYA and S.-P. ROY CHOWDHURY. — Plasmochin in the treatment of malaria (*The Indian Med. Gaz.*, Nov. 1928, p. 630).
- PAULESCU (Francesco). — Contribution au traitement de la malaria estivo-automnale (*Rev. des Progrès thérapeutiques*, n° 1, janvier 1929, p. 11).
- PELTIER (M.). — Les acquisitions récentes dans le traitement du paludisme (*Le Sud Médical et Chirurgical*, 15 juillet 1930).
- PELTIER. — Les acquisitions récentes dans le traitement du paludisme (*L'Hôpital*, octobre 1930 (A), n° 272, p. 608).
- PENA CHAVARRIA (A.). — La Plasmochina en el tratamiento de la Malaria (*Revista Medica Latina-Amer.*, octobre 1927; *La Prensa Medica*, 1928, n° 9, p. 282).

- PESSOA. — Traitement de la malaria par le tréparsol (*Soc. Méd. et Chir.*, Sao-Paulo, Brésil, 1924).
- PETERS. — Sur l'action de l'atèbrin dans l'infection malarique naturelle (*Deuts. Med. Woch.*, n° 14, 1^{er} avril 1932, p. 533).
- PIMENTA BUENO. — Sobre a pathogenia a physiopathologia a therapeutica do impaludismo (*Brasil Medico*, Rio-de-Janeiro, 23 de Julho de 1927).
- PINTRO. — Contributo clinico su febriccute e altri sindromi malarici (*Med. Nuova*, 15 fev. 1930).
- POLYCHRONIADÈS (G.). — Observations sur un nouveau traitement du paludisme (*Rev. des Progrès thérapeutiques*, août 1928).
- PONTANO (R.-T.). — Il sale sodico dell' acido acetilossiamino-fenilarsinico (stovarsolo sodico) nella malaria (*Il Policlinico*, Roma, 1925, XXXII, sez. prat., p. 1631-1637).
- PORAK. — Le paludisme et son traitement (*Monographie*, édit. par la Médecine).
- PULIERI (C.). — Les collobiasies de quinine et d'arsenic et fer dans le traitement de la malaria et de la fièvre bilieuse hémoglobi-nurique (*Bruxelles Médicæ*, 21 décembre 1930, p. 204).
- RABBANI (S.-M.). — Interesting case (resistance to quinine) impro-vement from neoarsphénamine (*Indian M. Gaz.*, 63, 450-451, Aug. 1928).
- RAFAEL COMINGE GERPE. — Radioactivité de la quinine (*El Siglo Medical*, Madrid, 1914).
- RAMOS CONTRERAS (M.). — La plasmochina en el tratamiento del palu-dismo (*Revista de Ciencias Med.*, janvier 1928, p. 5).
- RAVAUD. — Syphilis, amibiase, paludisme.
- RAYNAL. — L'expérimentation de la plasmochine par le Docteur MACPHAILL (*Marseille Méd.*, 15 décembre 1931).
- RAYNAL. — Traitement du paludisme (*Journ. de Méd. de Paris*, n° 38, 19 septembre 1929, p. 797).
- RAYNAL et HECKENROTH. — Sensibilisation à la quinine (*Marseille Médical*, décembre 1932).
- RECHAD RIZA BEY. — Nouvelles contributions au traitement du palu-disme (*Revue des Progrès thérapeutiques*, n° 12, 5^e année, décembre 1929, p. 379-380).
- ROEHL. — Malariatherapia mit Plasmochin in Spanien (*Beiheft zum a. f. Schiffs und Tropen Hygiene Band.*, 31, p. 1, 1927).
- ROEHL. — Effect of plasmochin on malaria (*Naturwissenschaft.*, 26 novembre 1926, p. 1156).
- ROSS. — Preventiv of Malaria.
- SAUTET. — Rapport sur le 717 et le 510 associés ou non au quiniosto-varsol (*Bull. de Soc. de Path. exot.*, t. XXV, 1932).
- SCHLESINGER. — Traitement abortif de la pneumonie par la plasmochine (*Wien. Klin. Woch.*, 1927, 10 février, p. 205).
- SCHULEMANN. — Ueber Plasmochin eine gegen die Malariainfektion wirksame synthetisch dargestellte Verbindung (*Wissensch. Med. Gesells. an der Univers. Klon.*, Jan. 27; vedi *Munch. Med. Woch.*, 1927, p. 383).
- SECQUES (F.). — Quinine et quinquinas (*Méd. et Hyg. trop.*, mai 1933).
- SEGUIN. — Du traitement du paludisme, maladie essentiellement curable (*Bull. Soc. Path. exot.*, XIV, 1921, p. 109).

- SEGUIN. — Du traitement du paludisme, maladie essentiellement curable (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1922, p. 237).
- SEGUIN. — Du traitement du paludisme, maladie essentiellement curable (*Communication Soc. de Pathologie exotique de Paris*, 9 octobre 1924).
- SERGEANT (E. et E.). — Essais de vaccination contre le paludisme des oiseaux dû au *plasmodium relictum* (*C. R. Acad. des Sciences Paris*, 1921, CLXXII, p. 296-298).
- SIOLI. — Effets de la plasmoquine sur la superinfection paludique des paralytiques généraux (*Naturwissenschaft*, nov. 1926, p. 1160).
- SMITH (Suton) et POTINGER. — (*Indian Journal of Med. Research*, 1930, t. 17).
- SONAK. — La plasmoquine dans le traitement du paludisme (*Deuts. Arch. f. Klin. Leipzig*, t. CLXVI, n° 3-4, févr. 1930, p. 168).
- SOULIÉ (H.). — Traitement du paludisme (*Soc. de Pathologie exotique*, 14 mars 1927).
- SOULIÉ. — Traitement du paludisme (1 vol., 1918, Carbonnel, édit., Alger, p. 15).
- SPIRE et LÉGER. — *Guide de Thérapeutique coloniale*.
- STUKALO (I.). — Neosalvarsan (neoarsphenamine) treatment in malaria (*Vrach. Gaz.*, 31, 1123-1124, 15 août 1927).
- SURBEEK. — Erfahrungen mit silbersalvarsan neo und sulfoxylsalvarsan (*Deutsch. Med. Woch.*, 1923, p. 187).
- TANEV (I.) et G. HASCHNOW. — Zur Behandlung der menschlichen Malaria mit Plasmochin (*Munch. Med. Woch.*, 1929, n° 30).
- TANON (L.). — Le paludisme en France (*Vie Méd.*, 25 avril 1931).
- TANON (L.), CABBASSÉDÈS, DECOURT. — Enquête sur le paludisme (*Revue d'Hyg. Méd. col.*, 1931).
- TARA (Stéphan). — Sur l'emploi de la dihydroquinamine (*Société de Médecine et d'Hygiène tropicales*, 10 novembre 1933).
- TARDIEU et CAUSSADE. — De quelques indications de la méthode de Bretonneau-Trousseau. Traitement de certaines formes du paludisme (*Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, n° 9, séance du 12 novembre 1924).
- TARDRES (J.). — Le stovarsol dans le paludisme (*Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 4, 49-52, mars 1926).
- TENDELOO. — Die Bestimmung von Ursachen und Bedingungen (*Die Naturwiss.*, 1913, heft 7; *Allgem. Pathol.*, Berlin, 1919).
- VAD (B.-G.), MOHLE. — The place of plasmochin in the treatment of malaria (*Indian Med. Gaz.*, 1927, n° 8).
- VALENTINI et TOMASELLI. — Le stovarsol dans le traitement du paludisme (*Il Policlinico*, fasc. 36, p. 1156, 9 sept. 1924).
- VALENTINI (F.) et A. TOMASELLI. — Lo stovarsolo nella cura della malaria (*Gazz. deg. Ospedali*, Milano, 1926, XLVII, 267-270).
- VALENTINI (F.) et A. TOMASELLI. — Lo stovarsolo nella cura della malaria; nota preventiva (*Il Policlinico*, Roma, 1924, XXXI, Sez. pratica, p. 1159).
- VAN DEN BRANDEN. — Le produit de broyage des graines de *Picralim Klaineana Pierre* dans le traitement du paludisme (*Ann. Soc. Belge de Médecine trop.*, X, 1930, p. 123).

- VAN DEN BRANDEN et Mlle E. HENRY. — Nouvelle médication du paludisme par la plasmoquine (*Soc. de Pathol. exotique*, séance du 12 octobre 1927).
- VAUTHEY (Max.). — Paludisme et accidents hépatiques de la thérapeutique arsénicale (action de la cure de Vichy) (*Le Progrès Médical*, p. 673, 11 avril 1931).
- VERSPIJCK MIJNSSEN (G.-E.-H.). — Behandlung der Malaria tropica mittels Chinin Plasmochinkombination (*Ned. Tijds. Geneesk.*, 1929, p. 3457-3470).
- VEYSSI. — Un cas de syndrome agranulocytaire secondaire à un traitement arsénobenzolique chez un paludéen chronique (*Soc. de Méd. milit. franç.*, 26^e année, mai 1932, n° 5, p. 116).
- VEYSSI. — Le tréparsol (Laborat. Lecoq-Ferrand, 6 bis, rue de Roucey, Neuilly-sur-Seine).
- VIALATTE (C.). — Sur le traitement du paludisme à *plasmodium vivax* par le stovarsol (*Bull. Soc. de Pathol. exot.*, Paris, 1926, XIX, p. 359-373).
- VINCENT. — Le traitement du paludisme (*Presse Médicale*, 27 janvier 1916).
- VINCENT et RIEUX. — Le paludisme (Roger VIDAL-TESSIER).
- WALDEMAR LOPÊS. — Paludismo e azul de metileno (*Gazeta Medica da Bahia*, n°s 3 e 4, Setembro e Outubro de 1929, p. 133).
- WALRAVENS, VALCKE et BEQUAERT. — Observations concernant le traitement de la malaria par la plasmoquine (*Revue des Progrès théér.*, n° 11, novembre 1929, p. 336).
- WILLIAM (E.), DEEKS. — Progress in the chemotherapy of malaria (*Clin. Med. and Chir.*, octobre 1928, p. 732).
- WYAT. — The intravenous treatment of malaria (*New-York Med. Journal*, 11 sept. 1920, p. 366).
- ZIEMANN (H.). — Quelques directives dans le traitement du paludisme (*Chinium*, 1925, De Wittenkade, 48, Amsterdam).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I^{er}. — PROPHYLAXIE DU PALUDISME :

PROPHYLAXIE COLLECTIVE	17
PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE	22

CHAPITRE II. — L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE :

QUINQUINA	28
QUININE	33
MÉDICATIONS ADJUVANTES	44
ARSENIC	46
CORPS SYNTHÉTIQUES NOUVEAUX	52

CHAPITRE III. — ÉTUDE CRITIQUE :

QUININE	58
CORPS SYNTHÉTIQUES NOUVEAUX	66

DEUXIÈME PARTIE

Paludisme et dérivés de la dihydroquinamine.

CHAPITRE IV. — ÉTUDE CHIMIQUE	77
CHAPITRE V. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE	81
CHAPITRE VI. — ÉTUDE CLINIQUE	96
TOLÉRANCE PAR L'ORGANISME	120
INDICATIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	123
APERÇU COMPARATIF ENTRE QUININE, DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE ET DERIVES DE LA DIHYDROQUINAMINE	130
CONCLUSIONS	132
BIBLIOGRAPHIE	134

